Aus: Klinik für Haut-und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf–Virchow–Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen

Untersuchungen über das Eindringen von galenischen Grundstoffen in die menschliche Haut

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christiane Schwab
aus Berlin

1974

Aus: Klinik für Haut-und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf–Virchow–Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen

Untersuchungen über das Eindringen von galenischen Grundstoffen in die menschliche Haut

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christiane Schwab
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Winkler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. November 1974

M E I N E R T A T A

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0038

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung S. 6

II. Material und Methodik S. 13

A. Material S. 13

B. Methodik nach SCHAEFER S. 17

C. Modifizierte Methodik S. 19

1. Stirn

2. Rücken

D. Methodik auf einer Schablone S. 26

E. Berechnung der Ergebnisse S. 30

III. Ergebnisse S. 39

A. Vorversuche auf einer Schablone S. 39

B. Messungen auf dem Rücken unter Okklusion S. 42

1. Vier galenische Grundstoffe nebeneinander

2. Eucerin mit Tesafilmabrissen

C. Messungen auf der Stirn ohne Okklusion S. 51

IV. Diskussion S. 57

A. Fragestellung S. 57

B. Vorversuche auf einer Schablone S. 60

C. Hauptversuche am Rücken unter Okklusion S. 62

D. Hauptversuche an der Stirn ohne Okklusion S. 74

E. Tesafilmabrisse bei Eucerin-Applikation S. 79

F. Schlußfolgerungen S. 82

G. Meßfehler durch die Methodik S. 87

V. Zusammenfassung S. 90

VI. Anhang mit Tabellen S. 94

VII. Literaturangaben S. 109

VIII. Lebenslauf S. 115

I. EINLEITUNG

Dem Hautoberflächenfett werden wesentliche Funktionen im Rahmen der Schutzmechanismen des Körpers gegen Umwelteinflüsse zugeschrieben. So bewahrt es z.B. die Hornschicht im Verein mit Wasser vor Austrocknung, die eine Brüchigkeit und damit eine erleichterte Zugänglichkeit für exogene Noxen in tiefere Hautschichten zur Folge hätte.

Der hauptsächliche Bildungsort dieses Fettes ist die Talgdrüse, die in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation sowie Zahl und Größe ihrer sich zu Fett transformierenden Zellen einen verschieden starken, ständig nachgebildeten Fettfilm produziert (1, 2, 3, 4, 5).

Die Talgbildung ist individuell stark unterschiedlich. Fehlt sie weitgehend, d.h. besteht der Status der fettarmen Haut, wird vielfach versucht, durch kosmetische sowie dermatologische Maßnahmen den mangelnden Fettfilm von außen her zu ersetzen.

Unabhängig von dem kosmetischen Problem der trockenen Haut kommen jedoch Fette und fettartige Substanzen

auch durch die meisten dermatologischen Externa mit der Haut in Kontakt. Sie dienen in diesem Falle als Trägerstoffe für Medikamente, welche in Reinsubstanz nicht auf die Haut aufgetragen werden können. Man geht hierbei von der Vorstellung aus, daß diese Trägersubstanzen einerseits die Aufnahme des Medikamentes durch die lebenden Zellen des Hautorgans erleichtern, indem sie es teilweise oder ganz lösen und somit ein Eindringen in die Haut ermöglichen. Andererseits kann durch sie ein längeres Verweilen des Medikamentes auf der Haut bewirkt werden, bedingt durch die eigene geringere Fähigkeit zum Durchdringen der tieferen Hornschicht, so daß sie im Laufe der Zeit kleine Nachschubraten des Medikamentes liefern, wobei die Trägersubstanzen mehr in der oberflächlichen Hornschicht zurückbleiben, bzw. wieder hinausgeschoben werden.

Beide Gesichtspunkte zusammen führen zu der Vorstellung einer über längere Zeit gleichmäßigen Penetration der Substanzen von außen nach innen.

In Hinblick auf seine biologische Funktion ist das Hautorgan nun eher ein Ausscheidungs- als ein Resorptionsorgan (1, 2). Dies kommt z. B. in der Talg- und Schweiß-

sekretion zum Ausdruck, vor allem aber auch darin, daß die Haut als partiell holokrine Drüse aufgefaßt werden kann. Außer Schweiß und Talg gibt sie nämlich ständig Keratin nach außen hin ab, indem Zellen der germinativen Schicht in dauerndem Strom nach oben abwandern, sich in Keratin umwandeln und schließlich als Korneozyten in Form feinster Schuppen von der Haut abgestoßen werden.

Jedes Externum muß diesen kontinuierlichen, von innen nach außen erfolgenden Strom überwinden.
Daher bestand von jeher die Frage, wieviel eines fettartigen Stoffes die Haut aufzunehmen vermag, wie tief er eindringt, wie lange er verweilt und in welcher Zeit er wieder nach außen herausgeschoben wird.

Aus der Beantwortung dieser Fragen für die jeweils verwandten Grundstoffe, bzw. für die gesamten fertigen Externa sind praktische Konsequenzen in bezug auf die optimale Behandlungsform, Behandlungsdauer und Wirkungsdauer von Medikamenten abzuleiten.

Voraussetzung für entsprechende Versuche ist ein quantitatives Meßverfahren, das ausschließlich das Hautoberflächenfett und seine zeitliche Veränderung erfaßt.

Die Methodik von SCHAEFER und KUHN-BUSSIUS bietet eine derartige Möglichkeit. Es wird der Effekt ausgenutzt, daß die Lichtdurchlässigkeit von einseitig geschliffenem Milchglas zunimmt, wenn die aufgerauhte Oberfläche mit Fett in Kontakt kommt. Dies kann photometrisch bei einer Wellenlänge von 460 nm gemessen werden. Die Transmissionsänderung ist mit der Menge des am Glas haftenden Fettes korreliert (6, 7).

Mit der vorliegenden Arbeit sollten im Sinne der obigen Fragestellung erste Untersuchungen zum Verhalten von vier Grundtypen fettartiger Stoffe auf der Haut angestellt werden.

Als Grundstoffe kamen Vaseline, Eucerin, dann das fettartige, aber stark hydrophile Polyäthylenglykol und schließlich ein Öl, in diesem Falle Penatenöl, zur Anwendung. Da Wechselbeziehungen zwischen der endogenen Fettproduktion der Talgdrüsen und einem exogen aufgetragenen fettartigen Stoff zu erwarten waren, die Talgproduktion aber je nach Lokalisation stark unterschiedlich ist (1, 5, 8, 9), wurden für die Untersuchungen ein Bezirk mit gewöhnlich starker Talgsekretion, bzw. hohem Zufallsspiegel

nach HERRMANN und PROSE (8), die Stirn, und ein Bezirk mit normalerweise schwächerer Talgproduktion (niedrigerer Zufallsspiegel), der Rücken, ausgewählt.
Außerdem sollten unterschiedliche Applikationstechniken (mit und ohne Okklusion) berücksichtigt werden, in Anlehnung daran, daß heute vielfach Externa unter feuchtigkeitsdichtem Abschluß auf die Haut gebracht werden. Das Eindringen von Medikamenten in die Haut wird durch diese Maßnahme erfahrungsgemäß um ein Vielfaches verstärkt (2).

Die verwandte Meßmethodik (6, 7), d.h. die Bestimmung der Transmissionsänderung für durchfallendes Licht bei Milchglasplättchen, die mit Fetten bzw. fettartigen Stoffen in Kontakt gebracht wurden, erfaßt zunächst alle fettartigen Substanzen gleichsinnig ohne Unterschied. Da man jedoch erwarten kann, daß diese Transmissionsänderungen von den spezifischen Eigenheiten eines jeden Grundstoffes abhängen, ist es notwendig, für die vier genannten Externa jeweils eine Eichkurve mit dem Verhältnis der Menge der an den Plättchen haftenden Substanz zu der dadurch bedingten entsprechenden Transmissionsänderung aufzustellen. Diese Eichkurven ermöglichen dann quantitative Aussagen über die augenblickliche Menge des Hautoberflächenfettes.

Da die Methodik weiterhin Meßfolgen in relativ kurzen Zeitabständen gestattet, kann das Verhalten von exogen aufgebrachtem Fett über längere Zeiträume verfolgt werden. Durch Vergleich mit der Kinetik der endogenen Fettbildung werden so auch die wechselseitigen Einflüsse erfaßbar.

Aus der Kenntnis, daß eine entfettete Haut innerhalb von ca. 4 bis 5 Stunden ihren Fettspiegel regeneriert hat (5, 1o - 15), ist z.B. theoretisch zu schließen, daß eine dem Hautfett äquivalente exogen aufgebrachte Fettmenge in dieser Zeit um die Hälfte verdünnt wird, d.h. daß bei normaler Talgproduktion ein auf entfettete Haut aufgebrachtes Externum in ebenfalls äquivalenter Menge zur Hälfte herausgeschoben wird.

Diese Aussage kann jedoch nicht mehr gelten, wenn exogen eine Menge aufgebracht wird, die die Rückfettungsquote der Haut weit übersteigt.

Aus den angeführten Überlegungen ergeben sich folgende Ansätze für die anschließend geschilderten Untersuchungen:

1. Es sollten vier verschiedene Externa zur Anwendung kommen.

2. Diese Externa sollten auf dem Rücken sowie auf der Stirn mit und ohne Okklusion untersucht werden. Wegen der Vielzahl der notwendigen Messungen wurden zunächst die Untersuchungen auf dem Rücken unter Okklusion und anschließend auf der Stirn ohne Okklusion durchgeführt.

3. Zur Umrechnung der zunächst erhaltenen Relativwerte in % Transmissionsänderung der Milchglasplättchen durch Fettaufdruck mußten Eichkurven aufgestellt werden, die eine quantitative Beziehung zwischen dieser Transmissionsänderung und der Menge des an den Glasplättchen haftenden Fettes in $\mu g/cm^2$ herstellen und somit die Bestimmung der auf der Hautoberfläche befindlichen Fettmenge ermöglichen.

4. Schließlich sollten eventuelle Unterschiede im quantitativen und zeitlichen Verhalten der genannten Grundstoffe durch statistische Berechnung gesichert werden.

II. MATERIAL UND METHODIK

Die Geschwindigkeit des Eindringens von Salbengrundlagen in die menschliche Haut läßt sich nach der von SCHAEFER und KUHN-BUSSIUS (6) entwickelten Methode, in Umkehrung zu der Messung des gebildeten Hautoberflächenfettes, feststellen.

Material für die Versuche waren vier verschiedene Salbengrundlagen, basierend auf dem Deutschen Arzneibuch DAB 7 (16):

1. Vaselina alba als Vertreter der wasserabstoßenden Stoffe,
2. Eucerinum anhydricum als wasserfreie, aber wasseraufnehmende Substanz,
3. Polyäthylenglykol x), eine wasserlösliche, hygroskopische Salbengrundlage,

---

x) Polyäthylenglykol als Gemisch von:
Polyäthylenglykol 3oo - 56 g-Teile
Polyäthylenglykol 15oo - 37 g-Teile
Cetylalkohol - 5 g-Teile

4. Penaten-Öl (R) x) (Fa. Dr. Riese) als einzige flüssige Substanz.

Mit Hilfe kleiner Glasspatel wurden diese Stoffe auf Stirn bzw. Rücken aufgetragen, in einer jeweiligen Menge von 1 mg/cm^2.

Mit Hilfe einer Mikrowäge ließen sich die festen Substanzen vor jedem Versuch genau auswiegen, während sich für das Aufbringen des Penatenöls eine Tuberkulinspritze sehr gut eignete.

Für alle fettbestimmenden Versuche auf der Haut verwendet man Glasplättchen aus einseitig geschliffenem Milchglas in der Größe von 11 x 14 mm. Sie werden an der oberen Kante fortlaufend numeriert, zu je 2o Stück auf

---

x) Penaten-Öl enthält:
Paraffinum perliquidum
Isopropylmyristat
Weizenkeimöl
eine flüssige Lanolinfraktion

kleinen Messing-Ständern aufbewahrt und mit deren Hilfe beim Waschen durch die verschiedenen Lösungsmittel geschwenkt.

Die Glasplättchen besitzen eine glatte und eine rauhe Oberfläche. Letztere kommt jeweils mit der Haut in Kontakt. Durch das Oberflächenfett bzw. die noch vorhandene Salbe werden die Poren der rauhen Seite ausgefüllt. Dadurch nimmt die Lichtdurchlässigkeit der Plättchen, die man im Spektralphotometer PM - Q II (Fa. K. Zeiss) bei einer Wellenlänge von 460 nm gegenüber einem Standardplättchen mißt, zu (6, 7).

Nach jedem Versuch werden die Plättchen durch jeweils 20-maliges Schwenken in den verschiedenen Lösungsmitteln gereinigt. Die Lösungsmittelreihe besteht normalerweise aus Aqua dest. - Äthanol - Aceton - Äther. Bei den hier durchgeführten Versuchen erwiesen sich diese vier Lösungen nicht als ausreichend, da nach der Reinigung vielfach noch Salbenrückstände auf den Plättchen zu finden waren. Diese ließen sich durch Chloroform, das dem Waschen vorgeschaltet wurde, recht gut beseitigen.
Da sich im Laufe der Zeit auch Eiweißrückstände bemerkbar machten, mußten die Plättchen ab und zu über Nacht in $\frac{n}{25}$ HCl gelegt werden.

Die Leerwerte, ebenfalls in Prozent Transmission, ermittelt man, indem man jedes einzelne Plättchen gegen ein vorher ausgewähltes Standardplättchen mißt. Dadurch wird später, bei Bildung der Differenz zwischen Meßwert und Leerwert, d.h. bei Ermittlung der Transmissionsänderung, jeder Meßwert mit seinem eigenen Leerwert korrigiert.

Die Arbeit am Photometer gestaltet sich folgendermaßen: der Küvettenhalter faßt vier Glasplättchen, eines davon ist stets das Standardplättchen, das nur zur Reinigung herausgenommen wird. Mit der Pinzette werden die übrigen Glasplättchen, also jeweils drei, auf der der Lichtquelle abgewandten Seite in den Halter eingeführt, wobei die rauhe Seite immer dem Licht zugewandt ist. Somit erreicht man eine maximale Durchstrahlung der Plättchenfläche.

Nach je drei Versuchen, auf dem Rücken am besten schon nach zwei Messungen, werden die Leerwerte neu bestimmt, da sich aus oben erwähnten Gründen oft Abweichungen ergeben, im Durchschnitt allerdings nur einige Transmissions-

prozente. Zeitweilig behielten trotz intensiver Reinigung manche Plättchen einen Leerwert von über 110 % Transmission, so daß diese aussortiert werden mußten. Die Leerwerte sollen sich möglichst in einem Bereich von 80 bis 110 % Transmission bewegen, am besten um 90 bis 100 %, da hierdurch die Fehlerquote in der anschließenden Berechnung am geringsten ist.

Für die Versuche am Patienten werden die Glasplättchen nach der ursprünglichen Methode zu je vier in konstantem Abstand (s. Abb. 1) mit der glatten Seite auf Tesafilm(R) (Fa. Beiersdorf) geklebt und mit diesem auf der Stirn oder einer anderen Stelle befestigt.

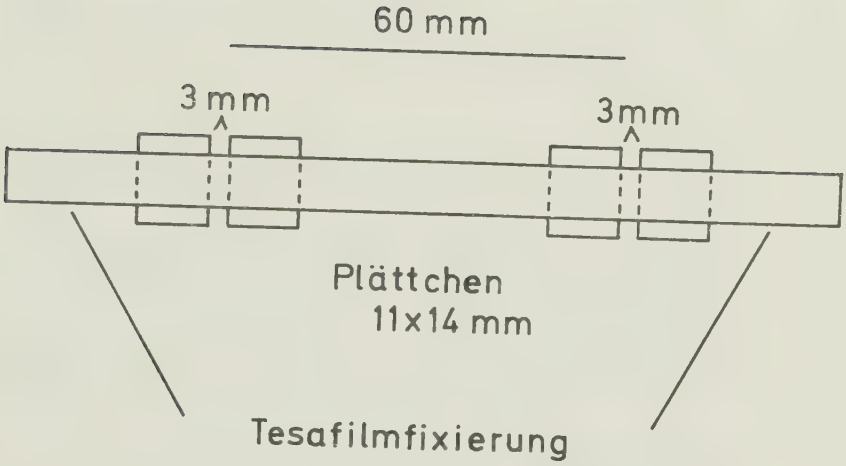

Abb. 1

Ursprüngliche Plättchenfixierung auf der Stirn

Die Fixierung auf der Stirn erfolgt über 30 Sekunden, und zwar mit Hilfe eines flexiblen Bandes, an dessen Enden sich zwei Gewichte mit 1 Kg pro Stirnfläche befinden.

Durch Erfahrungen von V. KENTSCH (17) ist man von dieser Methode abgegangen. Sie hat in vergleichenden Versuchen bewiesen, daß man mit relativ konstantem 30 sekündigen Fingerdruck auf die Plättchen kaum abweichende Ergebnisse erhält. Auf diese Weise wird ein Verrutschen der Plättchen unter dem Band vermieden. Dieses Verrutschen ergab sich vor allem bei der ebenfalls neuen Art, die Plättchen aufzukleben. Nicht mehr je vier, sondern nur je zwei Glasplättchen im Abstand von 3 mm werden für die Stirnversuche auf Tesafilm geklebt. Dadurch können die verschiedenen Fettverhältnisse auf der Stirn bei der Messung besser berücksichtigt werden.

Abb. 2 erleichtert die Erklärung der angewandten Methode:

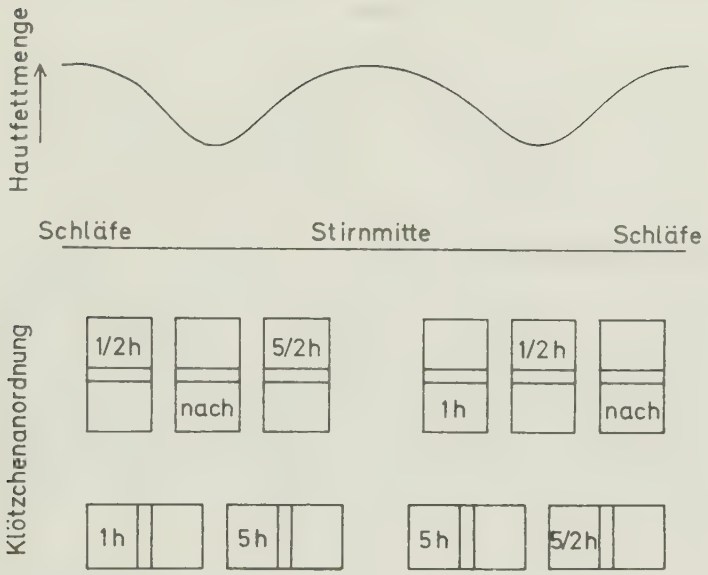

Abb. 2

Meßmethodik auf der Stirn

Zahlen in den "Klötzchen" geben Zeitpunkt der Messung an. Dabei bedeutet "nach" = Messung direkt nach dem Entfetten der Haut.

Pro Versuch an der Stirn werden insgesamt 24 Glasplättchen benötigt:

vor Entfetten	2 x 2
nach Entfetten	2 x 2
nach 1/2 h	2 x 2
nach 1 h	2 x 2
nach 5/2 h	2 x 2
nach 5 h	2 x 2

Dabei ist für das Aufbringen der Plättchen vor Entfetten keine bestimmte Stelle vorgeschrieben. Anschließend wird aber durch das rotierende System der Abdruck jeweils von einer stärker und einer schwächer mit Oberflächenfett versehenen Stelle gewonnen und folglich ein repräsentativer Durchschnitt der gesamten Stirnverhältnisse erzielt. Entsprechendes gilt nach Auftragen der Salben.

Jeder Abdruck wird mit einem blauen Fettstift markiert, um ein zweimaliges Messen an gleicher Stelle, d.h. eine doppelte Fettabnahme in kurzem Zeitabstand und somit ein verfälschtes Ergebnis zu vermeiden.

Das Entfetten der Stirn erfolgt durch 15maligen Aufdruck fettfreier Folie (Abziehfolie für Radio-Dünnschicht-Chromatographie), wodurch das Hautoberflächenfett auf ca. 5 % des Ausgangswertes reduziert wird (15). Hierbei muß

man erfahrungsgemäß besonders darauf achten, auch direkt unter dem Haaransatz gut zu entfetten, da sich sonst zu hohe Durchschnittswerte für das Oberflächenfett nach Entfetten ergeben würden.

Bei den Versuchen, die zur Ermittlung der Eindringungsgeschwindigkeit von Salbengrundlagen in die Stirnhaut ohne Okklusion führen sollten, wurde am ersten Tag bei der Versuchsperson die Rückfettungsgeschwindigkeit durch Messen in verschiedenen Zeitabständen bestimmt. Am zweiten Tag wurde nach Entfetten der Stirn jeweils ein Salbengrundstoff in der Menge von 1 mg/cm^2 mit Hilfe eines Glasspatels aufgetragen und anschließend wieder in entsprechenden Zeitabständen die noch verbliebene Salbenmenge ermittelt. Insgesamt wurden für jeden Salbengrundstoff zwölf Messungen an der Stirn von zwölf verschiedenen Patienten durchgeführt.

Die Versuche auf dem Rücken verliefen entsprechend, d.h. mit der zusätzlichen Fragestellung der Verhältnisse unter Okklusion. Hierfür wurde zunächst eine Schablone aus Plastik zugeschnitten, mit sechs freien Rechtecken in der Größenordnung von je 60 x 75 mm, die ein Messen mit 4 x 4 Glasplättchen untereinander zuließen.

Auf diese Weise konnten die Felder auf dem Rücken mit einem Stift gut markiert werden. In die vier oberen wurden jeweils die verschiedenen Salbengrundstoffe aufgetragen, und zwar ca. 41 mg, d.h. wiederum in einer Menge von 1 mg/cm ^{2}.

Die beiden unteren Felder blieben salbenfrei, wobei nur das rechte zur Messung der Rückfettung unter Okklusion mit den oberen vier von der Okklusionsfolie aus Leukoflex bedeckt wurde, nicht jedoch das linke, das zur Kontrolle der Rückfettung unter Berücksichtigung der darüberliegenden Wäsche diente (s. Abb. 3).

Die Glasplättchen wurden zu je vier auf Tesafilm geklebt und in folgender Anordnung für die Messung angewandt:

vor Entfetten	4 x 4 Glasplättchen
nach Entfetten	4 x 4
nach 1/2 h	6 x 4
nach 1 h	6 x 4
nach 5/2 h	6 x 4
nach 5 h	6 x 4

Aus Abb. 3 ersieht man die Verschiebung der jeweiligen Abdruckstellen zur Erzielung repräsentativer Durchschnittswerte. Auch hier wurde nach jeder Messung mit einem Stift markiert.

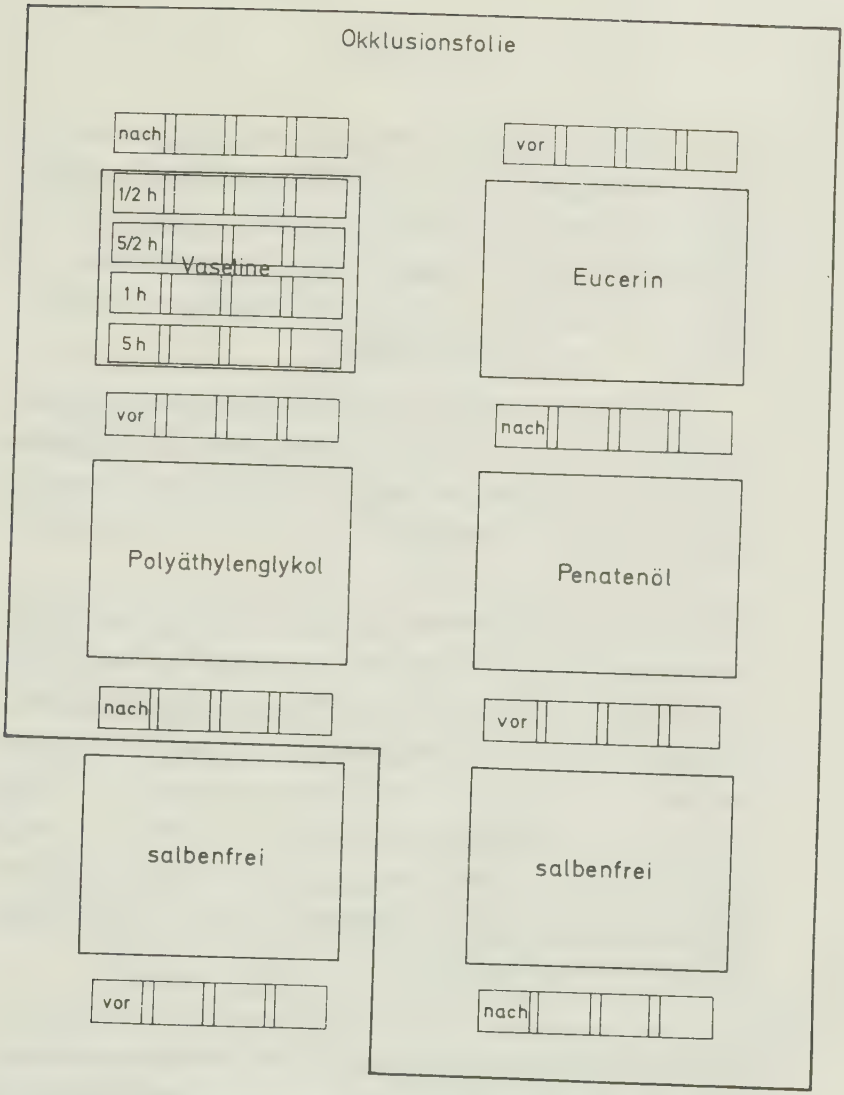

Abb. 3

Meßmethodik auf dem Rücken

Zahlen in den "Klötzchen" geben Zeitpunkt der Messung an.
Dabei bedeutet "vor" = direkt vor dem Entfetten
"nach" = direkt nach dem Entfetten.
Meßvorgehen nur für das "Vaseline-Rechteck" eingezeichnet,
gilt entsprechend für die übrigen fünf Meßfelder.

Zum Entfetten diente breitere fettfreie Folie als auf der Stirn, so daß pro Aufdruck die Hälfte des Meßfeldes erfaßt werden konnte, was somit im oberen und unteren Bereich fünfzehnmal wiederholt werden mußte. Um die Unebenheiten des Rückens auszugleichen, wurde jeweils mit dem Handrücken leicht über die Folie gestrichen.

Die Okklusionszeit nach Auftragen der Grundstoffe betrug 5 h. Nur für die jeweiligen Messungen wurde die Okklusionsfolie kurzfristig und nur halbseitig abgezogen, anschließend mit zusätzlichen Leukoflexstreifen wieder fest angeklebt.

Bei allen der untersuchten Patienten[x)] der Hautklinik des RVK, deren Stirn und Rückenhaut zur Gewährleistung einer unbeeinflußten Adsorption der Salbengrundlagen selbstverständlich frei von Hauterkrankungen sein mußte, machte sich ein mehr oder weniger starkes Schwitzen bemerkbar, besonders bei jenen, die bettlägerig waren. Dies war vor allem zwischen 2 1/2 und 5 h zu beobachten, z.T. sicher durch die in diese Zeit fallende warme Mittagsmahlzeit verursacht sowie durch die oft überheizten Räume.

---

x) Bei den Patienten handelte es sich ausschließlich um hautgesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 17 bis 60 Jahren. Die Messungen wurden täglich zwischen 8.oo und 8,30 Uhr begonnen.

Nach Beendigung der salbenvergleichenden Messungen auf dem Rücken bei zehn Patienten wurde bei zwölf weiteren geprüft, wie tief Eucerin, die, wie sich zeigte, am besten eindringende nicht flüssige Salbengrundlage, nach 2 1/2-stündigem Verweilen unter Okklusion in die Rückenhaut eingezogen war. Die Versuche verliefen in folgender Anordnung:

Entfetten des betreffenden Rechtecks, Auftragen von Eucerin, Entfernen der Okklusion nach 2 1/2 h und Messen der noch vorhandenen Salbenmenge. Anschließend wurde mit breitem Tesafilm die Haut fünfmal "gestrippt", wobei man den Tesafilm fest andrückte und dann langsam abzog. Der Plättchenabdruck erfolgte nach jedem Mal von möglichst derselben Stelle. Wegen der z.T. beträchtlichen Hautreizung konnte nur bei einigen Versuchspersonen bis zu zehnmal "gestrippt" und dadurch der Substanzgehalt in noch tieferen Lagen geprüft werden.

Um bei allen Stirn- und Rückenversuchen von den ermittelten (s. Ergebnisse S. 39)Transmissionsprozenten auf die tatsächlich eingedrungene Salbenmenge schließen zu können, waren weiter folgende Versuche mit einer Schablone des Hautreliefs erforderlich. Auf der Stirn wurde Silikon-Kautschuk unter Zusatz des entsprechenden Härters auspolymerisiert. Von dem entstandenen Negativabdruck in der Größe von 5 x 12 cm wurde ein Positivabdruck, wiederum aus Silikon-Kautschuk hergestellt, der somit dem Relief der Hautoberfläche entsprach.

Auf den Positivabdruck konnte jeder Salbengrundstoff in den verschiedenen Mengen von 0,1 0,3 0,5 0,8 1,0 und 1,2 mg/cm^2 aufgetragen werden, entsprechend einer jeweiligen Gesamtmenge von 6, 18, 30, 48, 60, 72 mg, die vorher ausgewogen wurde.

Mit 10 ebenfalls insgesamt vorgewogenen Glasplättchen wurde je ein Abdruck durch 30sekündiges Auflegen einer glatten Glasschale von 500 g gewonnen und anschließend die Gewichtszunahme der Plättchen bestimmt.

Nach Messung ihrer einzelnen Transmissionsänderungen gegenüber den Leerwerten und nach Errechnung der jeweils mittleren Transmissionsänderungen ergaben sich pro Salbengrundstoff zwei Eichkurven (s. Tab. 1a und 1b im Anhang):

1. für das Verhältnis Gewichtszunahme der Glasplättchen zu mittlerer Transmissionsänderung (s. Abb. 4a).
2. für das Verhältnis aufgetragene Salbenmenge zu Transmissionsänderung (s. Abb. 4b).

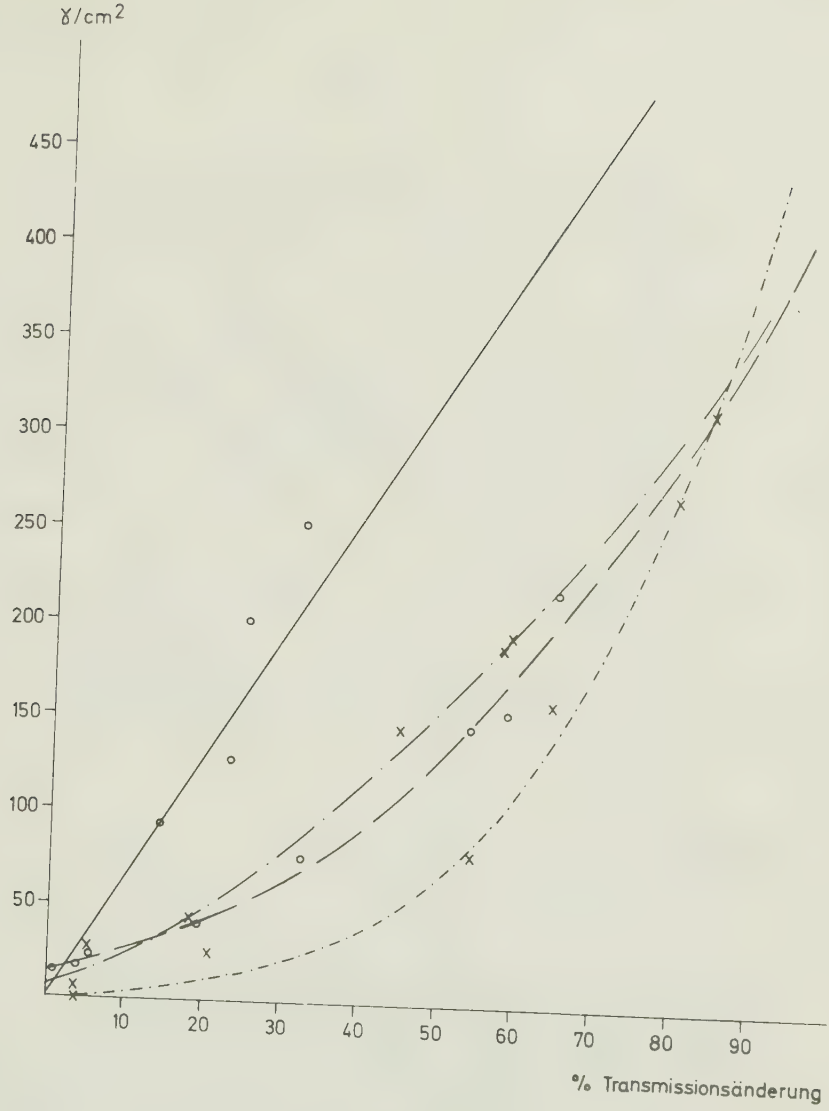

Abb. 4a

Schablone, Eichkurve

Vergleich der mittleren Transmissionsänderung in % mit der Gewichtszunahme der Glasplättchen in γ/cm² (µg/cm² im Text).

— — — Vaseline
— · — · — Eucerin
———— Polyäthylenglykol
– · – · – · – Penatenöl

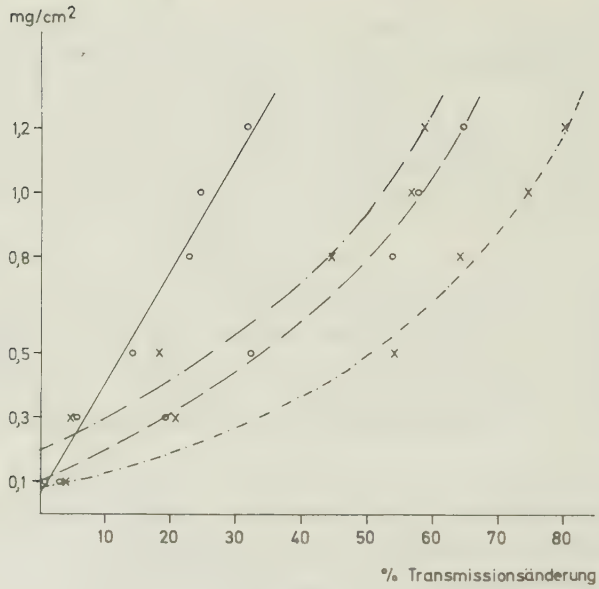

Abb. 4b

Schablone

Vergleich der mittleren Transmissionsänderung der Glasplättchen in % mit der auf die Schablone aufgetragenen Substanzmenge in mg/cm^2.

——— ——— ——— Vaseline

——— · ——— · ——— Eucerin

——————— Polyäthylenglykol

— · — · — · — Penatenöl

Das Vorgehen bei der Berechnung der Ergebnisse soll an einem Beispiel der Messungen am Rücken erläutert werden, und zwar für Eucerin und Penatenöl.

Die bei den zehn Versuchspersonen ermittelten % Transmissionsänderung (x_i) zu den Zeitpunkten 30, 60, 150 und 300 min. nach Auftragen der Salbengrundlagen wurden jeweils addiert und die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichungen (s_x) gesondert errechnet. Letztere ergaben sich aus der Summe der Abweichungsquadrate nach folgender Formel:

$$s_x = \pm \sqrt{\frac{(\bar{x} - x_i)^2}{n - 1}}$$

s_x = Standardabweichung
n = Anzahl der Werte im Kollektiv
x_i = Einzelwert
$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel aus n Einzelwerten $= \frac{x_i}{n}$

Eucerin und Penatenöl zeigten somit folgende Werte (s. auch Tab. 2a im Anhang) in % Transmissionsänderung (% Δ T):

Substanz		Eucerin				Penatenöl				
Zeit(min.)	0	30	60	150	300	0	30	60	150	300
$\sum_{i=1}^{10} x_i$ (% ΔT)	>900	177,41	112,05	69,77	50,11	>900	405,13	194,92	137,44	126,3
$\bar{x}$	>90	17,74	11,21	6,98	5,01	>90	40,51	19,49	13,74	12,64
s_x	0	6,33	7,19	5,13	2,04	0	11,33	5,61	2,42	6,61

Der 0-min.-Wert = ca. 90 % Transmissionsänderung wurde nicht gemessen, sondern aus Tabellen von SCHAEFER (7) entnommen. Er ging auch nicht in die Berechnungen ein, diente aber zu der anschließend erfolgten Darstellung der Mittelwertskurven der einzelnen Salbengrundlagen (s. Abb. 6a).

Die Ergebnisse der Mittelwertsberechnungen waren die Grundlage für die entsprechenden Kurvendarstellungen. Dort, wo die einzelnen Substanzen sich unterschiedlich zu verhalten schienen, wurde der Wilcoxon-Test für zwei Stichproben angewandt, um festzustellen, ob es sich um zufällige oder um statistisch signifikante Unterschiede handelte.

Der Wilcoxon-Test ist ein verteilungsfreier Test, d.h. er enthält keine Voraussetzung über die Verteilung der Stich-

proben (s. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage), was den Versuchsbedingungen dieser Arbeit entspricht. Als Signifikanzschranke wurde das 5 %-Niveau gewählt.

Im vorliegenden Beispiel mit den Stichproben Eucerin und Penatenöl ergaben sich zum Zeitpunkt 60 min. und 300 min. aus der Summe der Ordnungszahlen folgende Werte (s. auch Tab. 4a im Anhang):

60 min.			300 min.		
$T_{Eucerin}$	=	71	T_E	=	61
$T_{Penatenöl}$	=	139	T_P	=	149

Aus den Geigy-Tabellen konnten entsprechend $n_1 = 10$ und $n_2 = 10$ die betreffenden Signifikanz-Niveaus entnommen werden. Für Eucerin und Penatenöl ergab sich sowohl bei 60 wie bei 300 min. eine Signifikanzwahrscheinlichkeit von $2\alpha < 1$ %.

Das Ziel dieser Arbeit war es nun, die eingedrungene bzw. auf der Hautoberfläche zurückgebliebene Substanzmenge (s. Ergebnisse S. 39) in $\mu g/cm^2$ zu bestimmen. Dazu wurde

mit Hilfe der Eichkurven aus oben beschriebenen Schablone-Versuchen die zu jeder Transmissionsänderung der Plättchen gehörende, an ihnen haften gebliebene Substanzmenge in $\mu g/cm^2$ ermittelt (s. Abb. 4a).

Nach Versuchen von SCHAEFER (6, 7) mit Vaseline erhält man pro Plättchenabdruck nur 25 % der auf der Hautoberfläche befindlichen Salbengrundlage. Somit muste jeder aus der Eichkurve (s. Abb. 4a) für Vaseline ermittelte Wert in $\mu g/cm^2$ mit 4 multipliziert werden, um die tatsächlich auf der Hautoberfläche vorhandene Menge zu ergeben.

Aufgrund der Ergebnisse der Schablone-Versuche kann man davon ausgehen, daß auch die drei anderen Salbengrundlagen eine der Vaseline entsprechende Affinität zur Plättchenoberfläche besitzen (s. Diskussion S. 61, 62). Somit ließen sich in gleicher Weise deren auf der Hautoberfläche befindlichen Mengen ermitteln. Mit diesen Werten in $\mu g/cm^2$ wurde rechnerisch wie mit den Transmissionswerten verfahren:

Substanz			Eucerin		
Zeit (min.)	0	30	60	150	300
$\sum_{i=1}^{10} x_i$ (µg/cm²)	>14600	1720	1116	756	588
$\bar{x}$	>1460	172	111,6	75,6	58,8
s_x	0	72,71	70,11	43,22	13,2

Substanz			Penatenöl		
Zeit (min.)	0	30	60	150	300
$\sum_{i=1}^{10} x_i$ (µg/cm²)	>16080	1804	432	244	248
$\bar{x}$	>1608	180,4	43,2	24,4	24,8
s_x	0	96,5	19,49	5,8	18,16

Wilcoxon-Test (s.auch Tab. 4b im Anhang):

6o min.	300 min.
T_E = 152	T_E = 143,5
T_P = 58	T_P = 66,5
$2\alpha < 1\ \%$	$2\alpha < 1\ \%$

Der signifikante Unterschied zwischen Eucerin und Penatenöl konnte somit auch bei den Mengenberechnungen statistisch gesichert werden.

Abschließend soll noch einmal deutlich gemacht werden, daß sämtliche im folgenden angegebenen Mittelwerte in $\mu g/cm^2$ die zu den betreffenden Zeitpunkten noch auf der Hautoberfläche befindlichen Substanzmengen darstellen. Daraus läßt sich schließen, wieviel der ursprünglich jeweils aufgetragenen Menge von 1 mg/cm^2 in die Haut eingedrungen ist. Aufgrund der gleichzeitig erfolgten Rückfettung der Haut müßte allerdings noch eine kleine Korrektur der Ergebnisse vorgenommen werden. Das pro Plättchenabdruck gewonnene Fett besteht nicht nur aus dem aufgetragenen galenischen Stoff, sondern auch aus nachgebildetem endogenen Hautfett (s. Diskussion S. 71 u.76 ff).

Auf dem Rücken ergab die Rückfettung unter Okklusion folgende Werte in % Transmissionsänderung (% Δ T), bzw. in $\mu g/cm^2$ (s. Abb. 5a):

Zeit (min.)	0	30	60	150	300
% Δ T	1,67	4,5	6,56	7,42	9,33
$\mu g/cm^2$	33,6	36	38	39	41

Auf der Stirn ohne Okklusion erhielt man folgende Rückfettungswerte (s. Abb. 5b):

Zeit (min.)	0	30	60	150	300
% Δ T	8,4	19,01	26,48	38,17	5o,27
$\mu g/cm^2$	39,8	51,7	61,33	81,02	107,75

Werden diese Werte von den jeweils noch auf der Haut befindlichen Salbenmengen subtrahiert, erhält man einen noch gering erhöhten Anteil an eingedrungener Substanz.

Dies wurde bei sämtlichen nachfolgenden Tabellen nicht berücksichtigt, zumal sich an den Versuchsergebnissen der Stirn nichts geändert hätte. Bei den Rückenversuchen sollte man sich diesen geringen Unterschied vielleicht vor Augen halten.

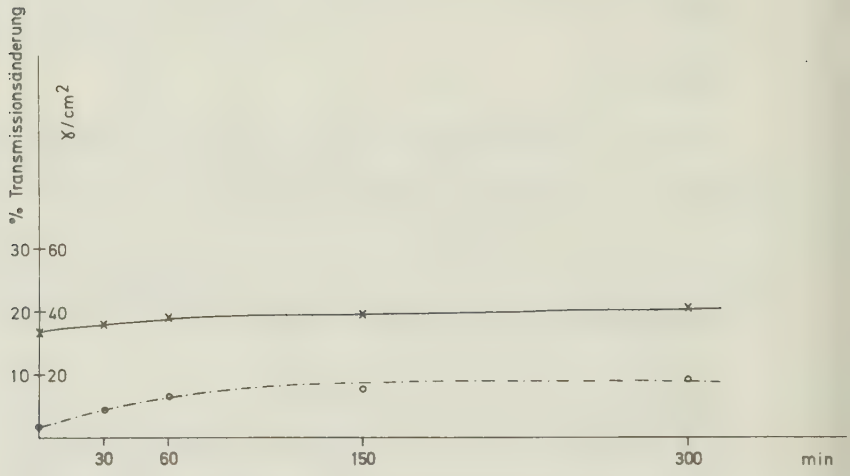

Abb. 5a

Rückfettung auf der Rückenhaut (Okklusion)

– · – · – in % Transmissionsänderung

——— in γ/cm² (µg/cm² im Text)

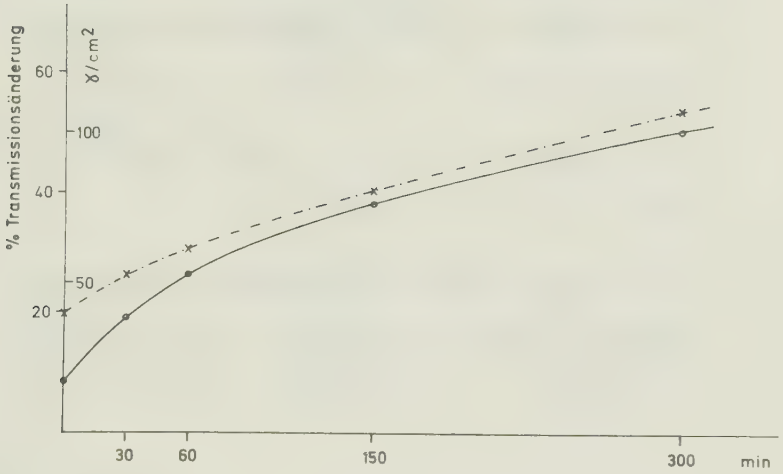

Abb. 5b

Rückfettung auf der Stirnhaut

———— in % Transmissionsänderung
– · – · – in γ /cm^2 (μg/cm^2 im Text)

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Versuche auf dem Silikon-Positivabdruck der Haut (Schablone) zeigten die für jeden Salbengrundstoff charakteristische Transmissionsänderung bei bestimmter Gewichtszunahme der Glasplättchen, d.h. für die Salbenmenge, die pro Abdruck tatsächlich an den Plättchen haften blieb und die in $\mu g/cm^2$ angegeben wird (s. Tabelle 1 und Abb. 4a).

Mit Hilfe der ermittelten Eichkurven können in allen folgenden Versuchen die gemessenen Transmissionswerte in die entsprechenden Salbenmengen übertragen werden (s. Material und Methodik S. 26, 32 ff).

Der geringe Unterschied zwischen Schablone und Haut wird später bei Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt (s. Diskussion S.61 ff).

Tab. 1 und Abb. 4b zeigen auch das Verhältnis von auf die Schablone aufgetragener Salbenmenge zu Transmissionsänderung der Glasplättchen. Da sich diese Werte ausschließlich auf das spezielle Material der Schablone, nämlich Silikon-Kautschuk, beziehen, sind hiervon Rückschlüsse für die Haut nicht zulässig.

Tab. 1 Ergebnisse auf der Schablone

Aufgetragene Menge mg/cm^2	Gewichtszunahme der Glasplättchen $\mu g/cm^2$	Transmissions-änderung %
1. Vaseline		
0,1	14,5	0,93
0,3	41,6	19,35
0,5	76,56	32,31
o,8	146,35	53,97
1,0	154,16	58,53
1,2	218,74	64,57
2. Eucerin		
0,1	6,25	3,64
0,3	27,6	5,14
0,5	43,2	18,38
0,8	145,0	44,81
1,0	188,5	57,85
1,2	194,26	58,65

Aufgetragene Menge mg/cm^2	Gewichtszunahme der Glasplättchen µg/cm^2	Transmissions-änderung %
3. Polyäthylenglykol		
0,1	16,6	3,8
0,3	22,9	5,47
0,5	92,18	14,15
0,8	126,56	23,03
1,0	200,0	24,72
1,2	251,04	31,77
4. Penatenöl		
0,1	-	3,38
0,3	15,58	20,91
0,5	79,22	54,24
0,8	159,74	64,12
1,0	269,08	79,53
1,2	315,58	83,06

Die salbenvergleichenden Versuche auf dem Rücken unter Okklusion bei zehn Versuchspersonen ergaben für die einzelnen Substanzen folgende Ergebnisse:

Tab. 2a: Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s_x in % Transmissionsänderung zum Zeitpunkt t (s. Abb. 6a und Tab. 2a im Anhang)

	$\bar{x} \pm s_x$ 60 min.	$\bar{x} \pm s_x$ 300 min.
Vaseline	34,38 ± 8,21	8,02 ± 3,6
Eucerin	11,21 ± 7,19	5,01 ± 2,04
Polyäthylenglykol	48,47 ± 10,36	38,34 ± 19,79
Penatenöl	19,49 ± 5,61	12,64 ± 6,61

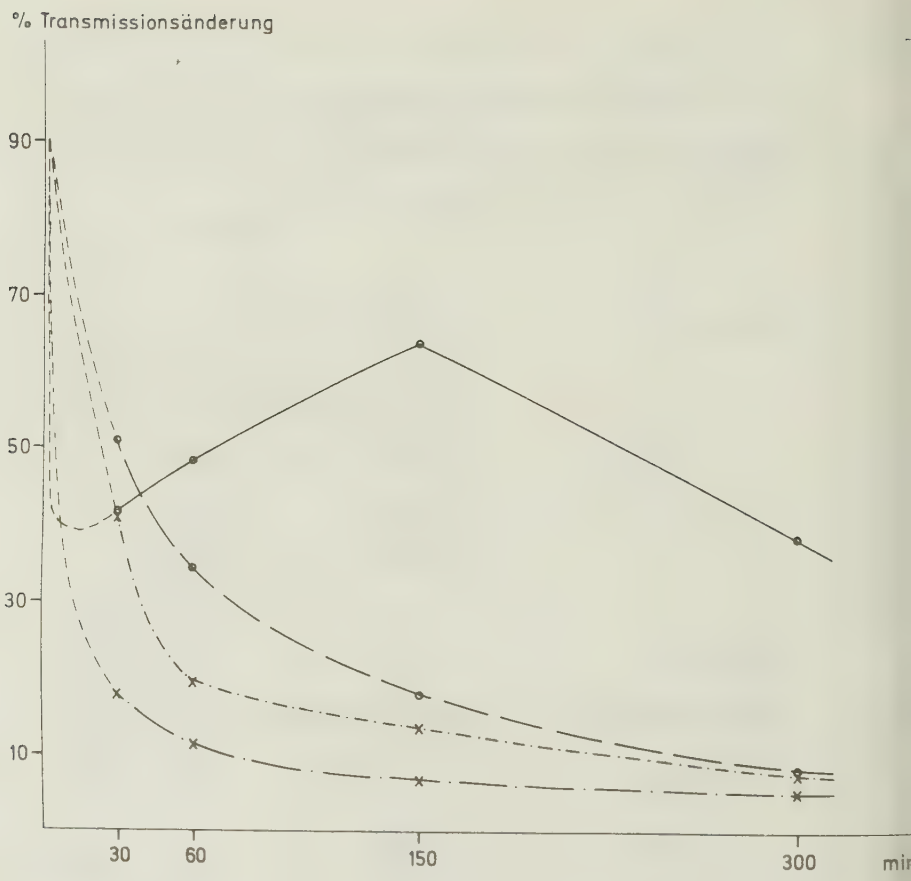

Abb. 6a

Transmissionsänderung der Glasplättchen auf dem Rücken bei

— — — Vaseline
— · — · — Eucerin
———— Polyäthylenglykol
- · - · - · - Penatenöl

Tab. 2b: Statistischer Vergleich - Wilcoxon-Test (s. Tab. 4a im Anhang). Als Signifikanzschranke wurde das 5 %-Niveau gewählt.

Vergleich von	statistisch gesicherter Unterschied		Signifikanz-Niveau, (zweiseitige Fragestellung	
	60 min.	300 min.	60 min.	300 min.
Vaseline-Polyäthylenglykol	+	+	1 %	1 %
Vaseline-Penatenöl	+	-	1 %	10 % x)
Penatenöl-Eucerin	+	+	1 %	1 %

x) Hier konnte auf dem gewählten Signifikanzniveau (5 %) ein Unterschied nicht statistisch gesichert werden. Doch sollte die These eines vorhandenen Unterschiedes nicht einfach verworfen werden, sondern an einer größeren Versuchsreihe weiter geprüft werden.

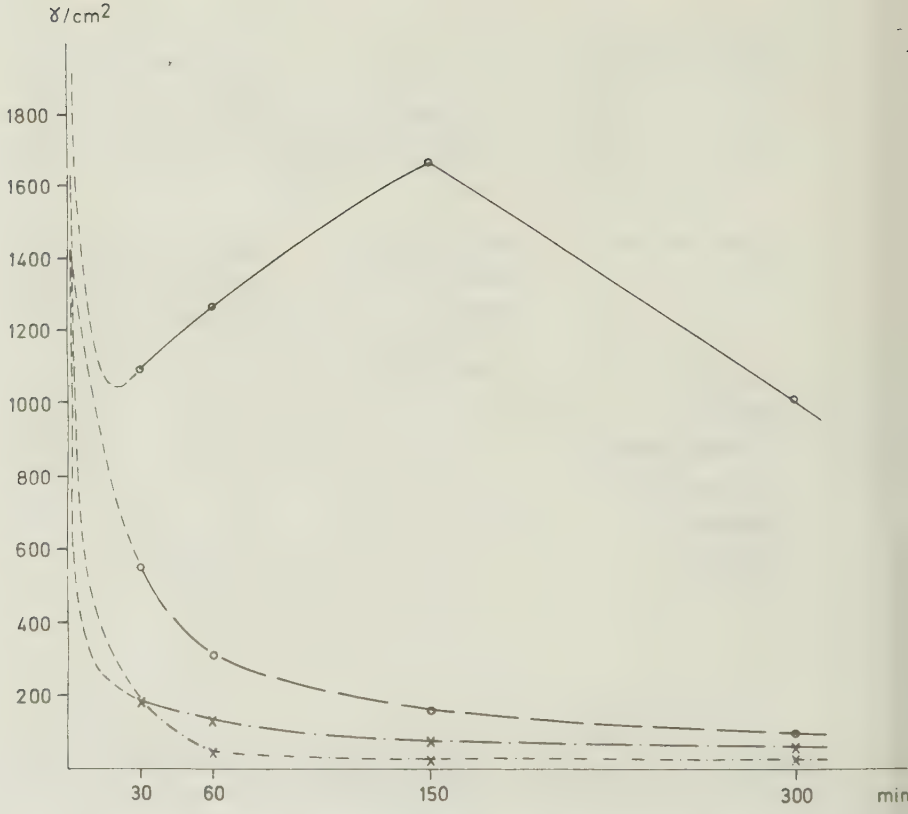

Abb. 6b

Auf der Rückenhaut verbliebene Menge in γ/cm^2 ($\mu g/cm^2$ im Text) von

— — — Vaseline

— · — · — Eucerin

——— Polyäthylenglykol

– · – · – · – Penatenöl

Tab. 3a : Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s_x in $\mu g/cm^2$ zum Zeitpunkt t (s. Abb. 6b und Tab. 2b im Anhang).

	$\bar{x} \pm s_x$ 60 min.	$\bar{x} \pm s_x$ 300 min.
Vaseline	307,6 ± 96,56	96,4 ± 19,55
Eucerin	111,6 ± 70,11	58,8 ± 13,2
Polyäthylenglykol	1260,8 ± 267,16	998,8 ± 512,34
Penatenöl	43,2 ± 19,49	24,8 ± 18,16

Tab. 3b : Statistischer Vergleich - Wilcoxon-Test (s. Tab. 4b im Anhang).

Vergleich von	statistisch gesicherter Unterschied		Signifikanz-Niveau, zweiseitige Fragestellung	
	60 min.	300 min.	60 min.	300 min.
Vaseline-Polyäthylenglykol	+	+	1%	1 %
Vaseline-Eucerin	+	+	1%	1 %
Eucerin-Penatenöl	+	+	1%	1 %

Die Rückenversuche ergaben somit statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den einzelnen Salbengrundlagen.

Nachdem sich auf dem Rücken Eucerin als die am besten eindringende nicht flüssige Substanz erwiesen hatte (s. Abb. 6b), wurde mit Tesafilmabrissen geprüft, wie tief Eucerin nach 150 min. in die Epidermis eingedrungen war (s. Abb. 7).

Dabei ergab sich bei zwölf Patienten nach 5maligem Tesafilm-Abriss etwa im Bereich der festeren Hornschicht ein deutlicher Anstieg der Eucerin-Konzentration. Diese wurde in tieferen Schichten wieder geringer, was ein 10maliger Tesafilm-Abriss bei vier Patienten zeigte x).

Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:

Tab. 4a : Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s_x in % Transmissionsänderung nach n Tesafilm-Abrissen bei zwölf Patienten

Anzahl der Tesafilmabrisse	$\bar{x} \pm s_x$
0	4,18 ± 2,68
1	1,74 ± 0,8
2	1,63 ± 0,62
3	1,84 ± 0,34
4	2,65 ± 2,07
5	3,02 ± 2,53

x) Wegen der bei 10maligem Abriss meist auftretenden starken Hautreizungen konnten nicht mehr Versuchspersonen gewonnen werden.

Anzahl der Tesafilmabrisse	$\bar{x} \pm s_x$
6 x)	2,95
7	2,81
8	2,79
9	2,31
10	2,23

Tab. 4b : Statistischer Vergleich - Wilcoxon-Test
(s. Tab. 5a im Anhang)

Vergleich von	statistisch gesicherter Unterschied	Signifikanz-Niveau, zweiseitige Fragestellung
0 - 1maligem Abriß	+	2 %
0 - 2maligem Abriß	+	1 %
2 - 5maligem Abriß	+	2 %

---

x) 6 bis 10maliger Abriß nur bei 4 Versuchspersonen.
s_x wurde hier nicht errechnet.(s. auch S. 50).

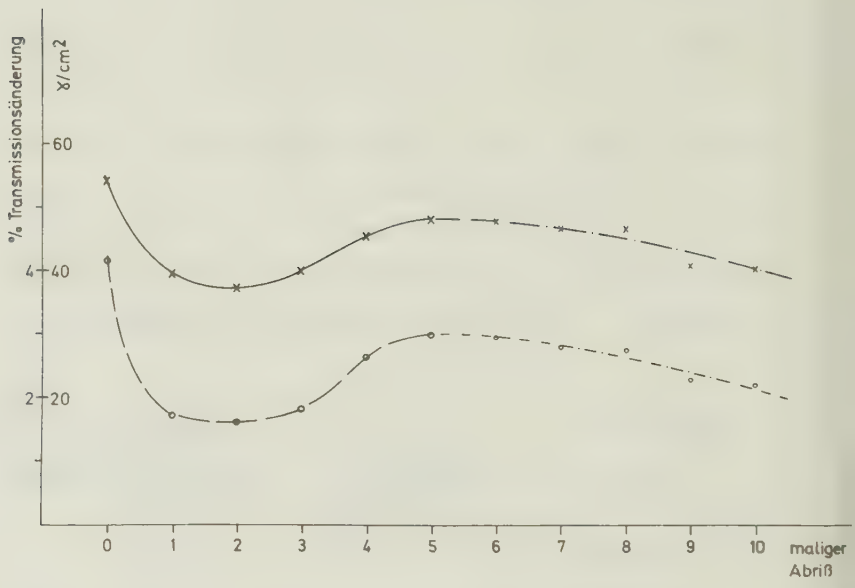

Abb. 7

Eindringtiefe von Eucerin in die Rückenhaut, gemessen bei zwölf Versuchspersonen nach jeweiligem Tesafilmabriß in

——— ——— ——— (– · – · –) % Transmissionsänderung
——————— (——— · ———) γ/cm² (µg/cm² im Text)

Dabei bedeutet der in Klammern gesetzte Kurvenanteil: Werte von nur vier Versuchspersonen.

Tab. 5a : Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s_x in $\mu g/cm^2$ nach n Tesafilmabrissen

Anzahl der Tesafilmabrisse	$\bar{x} \pm s_x$
0	54,33 ± 16,84
1	39,67 ± 4,66
2	38,32 ± 4,68
3	40,0 ± 1,72
4	45,32 ± 13,76
5	48,0 ± 15,91
6 x)	47,6
7	46,8
8	46,8
9	4o,8
10	40,4

Tab. 5b : Statistischer Vergleich - Wilcoxon-Test (s. Tab. 5b im Anhang)

Vergleich von	statistisch gesicherter Unterschied	Signifikanz-Niveau, zweiseitige Fragestellung
0 - 1maligem Abriß	+	5 %
0 - 2maligem Abriß	+	1 %
2 - 5maligem Abriß	+	2 %

x) 6 - 10maliger Abriß nur bei vier Versuchspersonen.

Wie bereits erwähnt, konnten auf dem Rücken nur Versuche unter Okklusion durchgeführt werden. Für Meßergebnisse ohne Okklusion diente deshalb die Stirn bei zwölf Patienten. Hier lag die Haut frei und wurde im Allgemeinen von den Versuchspersonen nicht berührt.

Folgende Ergebnisse wurden dabei erzielt, wiederum in Bezug auf Transmissionsänderung und Gewichtszunahme der Glasplättchen:

Tab. 6a : Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s_x in % Transmissionsänderung zum Zeitpunkt t (s. Tab. 3a im Anhang)

	$\bar{x} \pm s_x$ 60 min.	$\bar{x} \pm s_x$ 300 min.
Vaseline	80,65 ± 2,11	73,81 ± 12,17
Eucerin	77,91 ± 2,43	74,5 ± 6,22
Polyäthylenglykol	69,75 ± 5,12	65,45 ± 8,14
Penatenöl	82,04 ± 4,79	76,6 ± 8,13

Entsprechend dem Verlauf der Kurven (s. Abb. 8a) wurden hier zum Zeitpunkt 60 min. und 300 min. jeweils z.T. andere Grundlagenpaare statistisch verglichen.

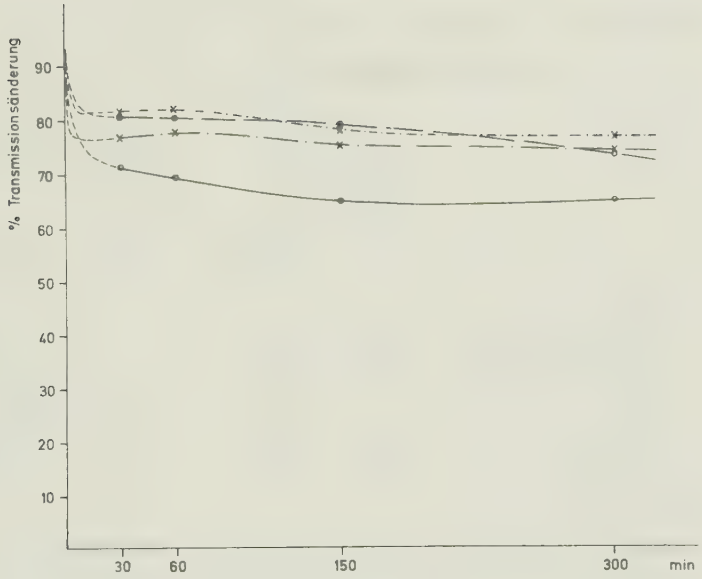

Abb. 8a

Transmissionsänderung der Glasplättchen auf der Stirn bei

——— ——— ——— Vaseline
——— . ——— . ——— Eucerin
——————— Polyäthylenglykol
— . — . — . — Penatenöl

Tab. 6b : Statistischer Vergleich - Wilcoxon-Test

(s. Tab. 6a im Anhang)

Vergleich von	statistisch gesicherter Unterschied		Signifikanz-Niveau zweiseitige Fragestellung	
	60 min.	300 min.	60 min.	300 min.
Polyäthylenglykol-Eucerin	+		1 %	
Polyäthylenglykol-Vaseline		+		5 %
Vaseline-Eucerin	+	-	1 %	10 % x)
Vaseline-Penatenöl	-		10 % x)	
Eucerin-Penatenöl		-		10 % x)

x) S. Fußnote S. 44

Tab. 7a : Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s_x in $\mu g/cm^2$ zum Zeitpunkt t (s. Tab. 3b im Anhang)

	$\bar{x} \pm s_x$ 60 min.	$\bar{x} \pm s_x$ 300 min.
Vaseline	1175,0 ± 121,48	1032,0 ± 272,67
Eucerin	1161,67 ± 55,12	1091,0 ± 132,27
Polyäthylenglykol	1811,67± 131,73	1699,33± 210,39
Penatenöl	1203,0 ± 212,48	994,33± 315,3

Der statistische Vergleich erfolgte zu den beiden Zeitpunkten wiederum mit z.T. unterschiedlichen Grundlagenpaaren entsprechend dem Verlauf der Kurven.

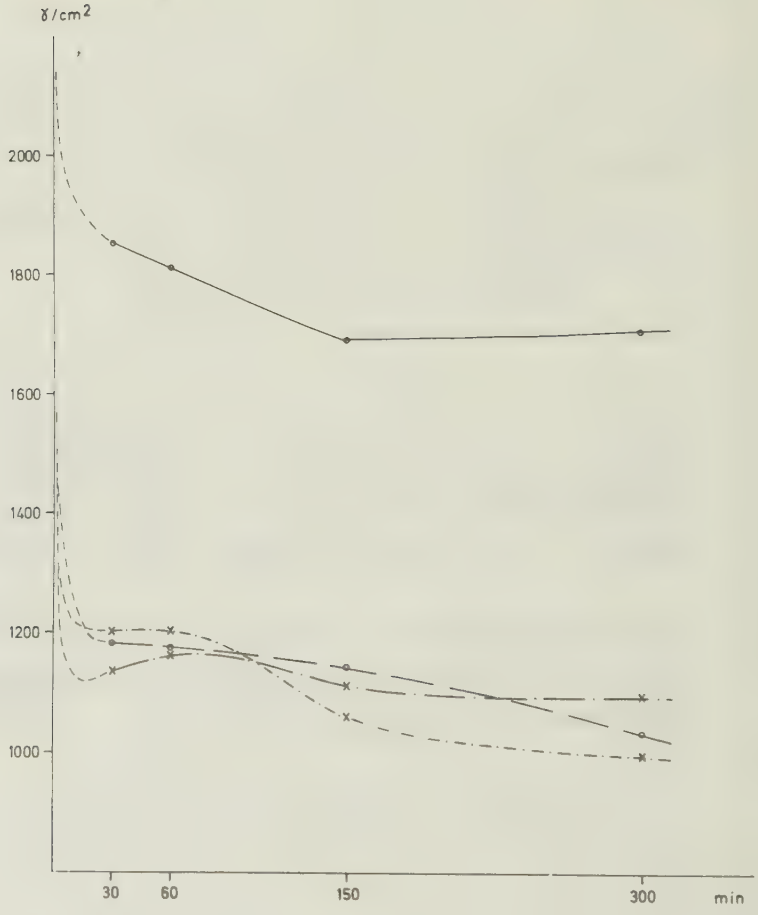

Abb. 8b

Auf der Stirnhaut verbliebene Menge in γ/cm^2 ($\mu g/cm^2$ im Text) von

——— ——— ——— Vaseline

——— · ——— · ——— Eucerin

——————— Polyäthylenglykol

– · – · – · – Penatenöl

Tab. 7b : Statistischer Vergleich - Wilcoxon-Test
(s. Tab. 6b im Anhang)

Vergleich von	statistisch gesicherter Unterschied		Signifikanz-Niveau zweiseitige Fragestellung	
	60 min.	300 min.	60 min.	300 min.
Polyäthylenglykol-Penatenöl	+		1 %	
Polyäthylenglykol-Eucerin		+		1 %
Vaseline-Penatenöl	-		10 %[x)]	
Eucerin-Penatenöl		-		10 %[x)]

Sämtliche auf der Stirn ermittelten Oberflächenfettwerte zeigen, daß die Stirnhaut gegenüber der Rückenhaut völlig andere Voraussetzungen für das Eindringen von Salbengrundlagen aufweist.

Bei der Besprechung der Ergebnisse soll das näher erläutert werden (s. S. 65 ff.).

---

x) s. Fußnote S. 44

IV. DISKUSSION

Wie schon erwähnt, werden der Haut vielfach durch kosmetische und dermatologische Maßnahmen Fette oder fettartige Substanzen von außen her zugeführt.
Nicht nur deren Vielzahl und spezifische Eigenschaften fordern eine gewisse Differenzierung, sondern auch die z.T. völlig unterschiedlichen Bedingungen bei bestimmten Haut-Typen und bestimmten Applikationstechniken.

Dementsprechend wurden die Versuche mit vier verschiedenen fettartigen Salbengrundlagen durchgeführt, unter besonderer Berücksichtigung folgender Fragen:

1. Wie verhalten sich die Substanzen auf stark bzw. weniger stark mit eigenem Oberflächenfett versorgten Hautpartien?

2. Welchen Einfluß haben durch Okklusion geschaffene Bedingungen?

3. wie schnell dringen die Stoffe jeweils in die Hornschicht ein?

4. Wieviel der ursprünglich aufgetragenen Menge von 1 mg/cm^2 ist nach 5stündiger Verweildauer noch nachweisbar?

5. Kann über die Tiefe des Eindringens eine Aussage gemacht werden?

Zur Beantwortung der 1. und 2. Frage dienten die Stirn als fettreicherer und der Rücken als fettärmerer Bezirk, wobei letzterer sich für die Okklusionsversuche anbot. Okklusionsfreie Messungen hätten hier technisch einige Schwierigkeiten ergeben, waren dagegen auf der Stirn leicht durchzuführen.

Die Substanzen wurden jeweils in einer Menge von 1 mg/cm^2 aufgetragen, überstiegen somit die natürlich gebildete Menge an Hautoberflächenfett, die auf der Stirn etwa 150 - 300 µg/cm^2 (8, 9, 13, 18), auf dem Rücken 38 - 90 µg/cm^2 (8, 9) beträgt, erheblich. Wie sich zeigte, haben die dennoch bestehenden Wechselbeziehungen zwischen endogener Fettbildung und Eindringen eines Externums für relativ trockene Hautpartien kaum eine Bedeutung (s. Rücken).

Dagegen beeinflussen sie deutlich das Verhalten der Salbengrundlagen auf fettreicher Oberfläche (s. Stirn), was sich quantitativ mit dieser Methodik nicht erfassen ließ.

Aus der Vielzahl der vorhandenen fettartigen Substanzen kamen vier zur Anwendung:

Vaselina alba
Eucerinum anhydricum
Polyäthylenglykol
Penatenöl

Ihre unterschiedlichen Eigenschaften wurden anfangs erwähnt (s. S. 13).

Durch die Meßmethodik werden diese Stoffe zunächst gleichermaßen erfaßt.
Für alle aufgetragenen Grundlagen läßt sich photometrisch die Transmissionsänderung der Glasplättchen nach jeweiligem Hautabdruck ermitteln. Die durch die spezifischen Eigenheiten jedes Grundstoffes bedingten Unterschiede kommen hierbei zunächst nicht zum Ausdruck. Erst nach Ermittlung der jeweiligen Eichkurve können quantitative Aussagen über

die augenblickliche Menge des Hautoberflächenfettes, bzw. die tatsächlich eingedrungene Salbenmenge gewonnen werden. Dazu dienten die Vorversucne mit einer Schablone aus Silikon-Kautschuk.

Jeder Grundstoff wurde in verschiedenen Mengen auf die Schablone aufgetragen, die Gewichtszunahme von jeweils zehn Glasplättchen nach Abdruck und die dazugehörige Transmissionsänderung ermittelt.
Auf diese Weise erhielt man für jede Salbengrundlage die entsprechende Eichkurve (s. Abb. 4a).
Bei Vaseline und Eucerin verhalten sich Gewichtszunahme der Glasplättchen und Transmissionsänderung recht ähnlich. Demgegenüber zeigt das Polyäthylenglykol eine viel geringere Änderung der Lichtdurchlässigkeit. 200 $\mu g/cm^2$ dieser Substanz verursachen z.B. eine Transmissionsänderung von etwa 25 %, bei Vaseline sind es ca. 65 %, bei Eucerin 59 %.

Ganz anders verhält sich Penatenöl. Die durch diesen Grundlagenstoff verursachte Änderung der Lichtdurchlässigkeit erweist sich als sehr hoch; schon 79 $\mu g/cm^2$ zeigen etwa die gleiche Transmissionsänderung wie die doppelte Menge an Vaseline.

Somit ist bewiesen, daß repräsentative quantitative Vergleiche der einzelnen Substanzen erst dann erhalten werden, wenn man mit Hilfe der jeweiligen Eichkurve für die gemessenen Transmissionsänderungen die dazugehörigen Salbenmengen in $\mu g/cm^2$ ermittelt.

Allerdings entsprechen die Verhältnisse auf der Schablone (s. Ergebnisse S. 39) nicht ganz denen der Haut.

Wie SCHAEFER (6, 7) mit Versuchen bei Vaseline zeigt (s. S. 33), bleiben pro Hautabdruck etwa 25 % der Salbe an den Glasplättchen haften. Demgegenüber gehen bei Schablonenabdruck nur etwa 15 % der aufgetragenen Vaseline auf die Plättchen über (s. Tab. 7 im Anhang).

Die zusätzlichen 1o % bei Hautabdruck werden durch das vorhandene Hautoberflächenfett, bzw. die sehr schnell einsetzende Exkretion von neuem Talg nach dem Entfetten bedingt.

Den Unterschied zwischen Schablone und Haut von 1o % kann man aber vernachlässigen, betrachtet man hinsichtlich dazu die größere Fehlerquelle, die sich bei den praktischen Messungen ergibt: der methodische Fehler hat einen Variationskoeffizienten von 12,8 % (7).

Alle oben aufgeführten Überlegungen beziehen sich nur auf Beobachtungen mit Vaseline.

Da auch die drei anderen Salbengrundlagen ein entsprechendes Verhalten auf der Schablone zeigen, d.h. pro Abdruck zu etwa 15 % an den Plättchen haften bleiben, kann man davon ausgehen, daß deren Affinität zur Plättchenoberfläche der der Vaseline gleicht.

Somit erscheint auch das gleiche Vorgehen bezüglich der Berechnung der Ergebnisse gerechtfertigt:

bei allen Substanzen ergibt die jeweils nach Abdruck auf den Plättchen befindliche Menge in $\mu g/cm^2$, entsprechend 25 %, durch Multiplikation mit dem Faktor 4 die tatsächlich auf der Hautoberfläche befindliche Fettmenge.

Zunächst sollen die Ergebnisse der Hauptversuche ohne Berücksichtigung der Eichkurven besprochen werden.

Die Anordnung der Versuche auf dem Rücken unter Okklusion wurde bereits eingehend beschrieben. Auf vier Felder kam je eine Substanz, zwei Felder blieben salbenfrei, eines davon auch okklusionsfrei.

Der Fettgehalt der Rückenhaut erweist sich als relativ gering und bewegt sich zwischen 0,1 und 8,5 % Transmissionsänderung, die nach Entfetten auf durchschnittlich 1,67 % abfällt. Auffällig ist, daß die Werte nach Entfetten bei einigen Probanden z.T. sogar ansteigen. Dies beruht auf der individuellen Hautschuppung, die die Transmissionsprozente vor Entfetten erniedrigt.

Durch die Okklusionsfolie wird die Rückenhaut luftdicht abgeschlossen, so daß sich eine feuchte Kammer entwickelt, bzw. durch Verminderung der Wasserabdunstung sich der Feuchtigkeitsgehalt der Haut, insbesondere der Hornschicht, erhöht. Es ist zu beobachten, daß die Rückfettung unter Okklusion einen stärkeren Anstieg als auf dem okklusionsfreien Feld zeigt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß wohl bei letzterem durch die darüberliegende Kleidung Fett aufgenommen wird. Da nach CUNLIFFE und SHUSTER (19) die Talgexkretion bei einer Temperaturerhöhung um 1° C um etwa 10 % innerhalb von 90 min. zunimmt, und da die Okklusionskammer auf der Haut gleichzeitig einen Wärmestau bewirkt, ist die verstärkte Rückfettung wahrscheinlich auch auf diese Temperaturerhöhung zurückzuführen. Denn Umgebungswärme erleichtert das Austreten des Talges auf die Oberfläche durch Viskositätsverminderung (3, 5, 20), und Thermales Schwitzen erleichtert seine natürliche Emulsion im Schweiß (3, 8).

Inwieweit nun der Schweiß, der bei den Versuchen sicher zum Teil austritt, einen Einfluß auf das Eindringen der Salbengrundlagen hat, ist hier nicht zu klären. Dies müßte durch eine weitere Versuchsreihe geschehen, bei der z.B. mit und ohne forcierte Schweißentwicklung gemessen würde, entsprechend den Versuchen einiger Autoren hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der Talgausscheidung durch den Schweiß. Eine solche wurde z.T. verneint, bzw. für unerheblich gehalten (4, 5, 10, 21), z.T. aber bekräftigt (8, 20, 22).

Tab. 8 zeigt noch einmal bei zehn Patienten die durchschnittlichen Transmissionsänderungen für die vier verschiedenen Salbengrundlagen 30, 60, 150 und 300 min. nach deren Auftragen, sowie für die Rückfettung unter Okklusion (s. auch Tab 2a im Anhang).

Tab. 8	0	30	60	150	300 min.
Okklusion ohne Salbe	1,67	4,5	6,56	7,42	9,33
Vaseline	>90	5o,78	34,38	17,72	8,02
Eucerin	>90	17,74	11,21	6,98	5,01
Polyäthylenglykol	>90	41,87	48,47	58,54	33,34
Penatenöl	>90	40,51	19,49	13,74	12,64

Vaseline, Eucerin und Fenatenöl werden in den ersten 150 min., und zwar vor allem in den ersten 30 min., fast vollständig von der Hornschicht der Rückenhaut aufgenommen. Im Gegensatz zur Stirn kommt es hier wegen der geringeren Talgproduktion (s. S. 56) nicht zu einer Überlagerung der Salbenaufnahme mit der Talgexkretion. Selbst bei der verstärkten Rückfettung unter Okklusion reicht die endogen gebildete Fettmenge nicht aus, die Salbengrundstoffe in hoher Menge zu verdünnen, bzw. hinauszudrängen, zumal auch diese durch die Okklusionsbedingungen in einen flüssigeren und so für das Eindringen günstigeren Zustand versetzt werden.

Vielmehr muß man annehmen, daß eben durch den geringeren eigenen Fettgehalt der Rückenhaut, der durch das vorherige Entfetten noch auf ein Minimum herabgesetzt wird, die Zwischenräume im Stratum disjunctum verhältnismäßig frei sind und somit ein schnelles Eindringen der galenischen Grundstoffe ermöglicht wird. Dies entspricht auch den Ausführungen von KLIGMAN und SHELLEY (5): die Hornschicht ist ein Kapillarsystem, dessen Poren normalerweise mit Fett gefüllt sind und durch Entfetten der Haut geleert werden. Der anschließend wieder auf der Hautoberfläche zu beobachtende Fettfilm stammt vorwiegend aus den Talg speichernden follikulären Reservoiren. Deren verschiedene Anzahl und Größe

in den einzelnen Hautgebieten - in dieser Arbeit Rücken und Stirn als Beispiele - ist verantwortlich für die zu beobachtende teilweise recht unterschiedliche Stärke und Geschwindigkeit der Hautfettregeneration, bzw. Rückfettung.
Dabei ist die Talgproduktion selbst überall konstant (5, 8).

Im Gegensatz zu den drei vorher genannten Salbengrundlagen ergeben die Messungen beim Polyäthylenglykol einen Anstieg der Transmissionsprozente in den ersten 150 min., anschließend bis zu 300 min. allerdings einen Abfall, wobei aber auch diese Werte noch weit über denen der anderen Substanzen liegen. Dieses ungewöhnliche Verhalten des Polyäthylenglykols beruht mit hoher Wahrscheinlichkeit darauf, daß es sich hierbei um einen zwar fettartigen, aber hydrophilen, d.h. Wasser aus der Umgebung aufnehmenden Stoff handelt. So kann schon kurze Zeit nach seinem Auftragen eine Tröpfchenbildung auf der Hautoberfläche beobachtet werden. Anscheinend nimmt das wasserfreie Polyäthylenglykol sowohl aus der Luft als auch aus der Hornschicht Feuchtigkeit auf und erfährt so eine Volumenvermehrung, die sich in den Untersuchungen in erhöhten Meßwerten ausdrückt.

Dieser Effekt macht sich besonders unter Okklusion bemerkbar, da sich hierbei die ganze durch die Perspiration ausgeschiedene Feuchtigkeitsmenge unter der Folie sammelt und zu einer starken Hydratation der Hornschicht und damit auch

des Polyäthylenglykols führt.

Die Konsequenz aus diesen Verhältnissen ist naturgemäß, daß dadurch das Polyäthylenglykol mit Wasser verdünnt wird und quantitativ sehr viel weniger von ihm in die Hornschicht dringt als von den anderen Substanzen.

Der Abfall der Meßwerte zwischen 150 und 300 min. ist nicht sicher zu deuten. Es konnte aber an den meisten Versuchspersonen beobachtet werden, daß bei Öffnen der Folie nach 300 min. sich gerade am unteren Rand des Meßfeldes vom Polyäthylenglykol Flüssigkeit angesammelt hatte, in der sicher ein Teil der Substanz, die sich auf dem Meßbezirk befand, enthalten war. Somit mußten die Ergebnisse für den darüber vorgenommenen Plättchenabdruck niedriger ausfallen.

Die vorangegangenen Ausführungen zeigen also, daß Eucerin am besten, Polyäthylenglykol kaum in die Hornschicht der Rückenhaut eindringt.

Der statistische Vergleich der Transmissionswerte der vier Salbengrundlagen ergibt bei 60 min. und 300 min. signifikante Unterschiede (s. Tab. 2b S. 44), mit Ausnahme von Vaseline und Penatenöl nach 300 min.

Um einen repräsentativen Vergleich anstellen zu können müssen nun die Transmissionswerte mit den betreffenden Eichkurven der vier Grundstoffe korrigiert werden (Vorgehen s.S. 26, 33). Tab. 9 zeigt entsprechend die Durchschnittswerte der tatsächlich auf der Hautoberfläche befindlichen Substanzmengen in $\mu g/cm^2$ nach 30, 60, 150 und 300 min. (s. auch Tab. 2b im Anhang).

Tab. 9	30 min.	60 min.	150 min.	300 min.
Vaseline	550,0	307,6	159,6	96,4
Eucerin	172,0	111,6	75,6	58,8
Polyäthylenglykol	1090,4	1260,8	1651,6	998,8
Penatenöl	180,4	43,2	24,4	24,8

Auch hier wird deutlich, daß Vaseline, Eucerin und Penatenöl nach 150 min. fast vollständig von der Hornschicht aufgenommen werden, wobei der stärkste Abfall der gemessenen Salbenmenge wiederum in den ersten 3o min. erfolgt, und zwar von etwa 1000 $\mu g/cm^2$ (aufgetragene Menge) auf 170-550 $\mu g/cm^2$. Die Volumen- und somit Gewichtsvermehrung des Polyäthylenglykols drückt sich in den steigenden $\mu g/cm^2$-Werten aus.

Die Rückfettung unter Okklusion ergibt folgende Werte in % Transmissionsänderung:

0	30	60	150	300	min. nach Versuchsbeginn
1,67	4,5	6,56	7,42	9,33	% Transmissionsänderung

Die von SCHAEFER und KUHN-BUSSIUS (6) ermittelte Eichkurve, die die Relation zwischen photometrischen und gravimetrischen Absolutwerten darstellt, ermöglicht eine Übertragung der gemessenen Transmissionsänderungen in die tatsächlichen Hautfettwerte in $\mu g/cm^2$ (s. Abb. 9).

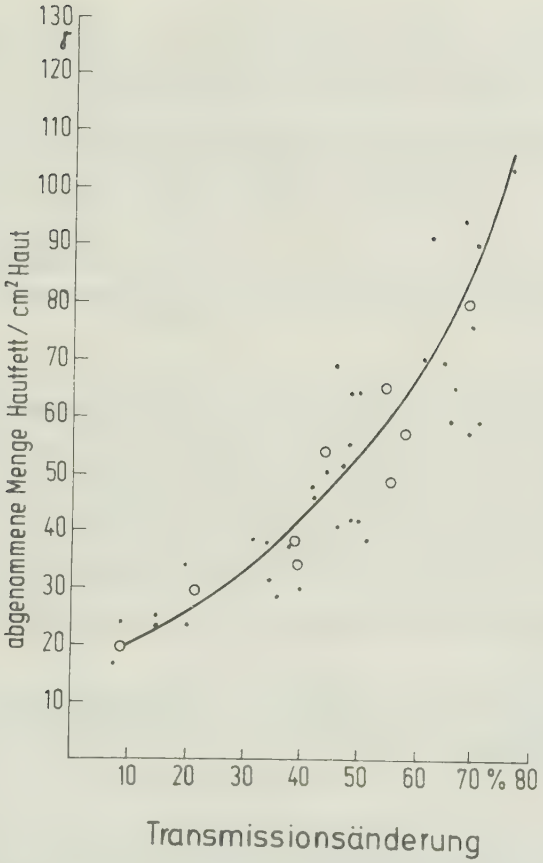

Abb. 9

Vergleich der Transmissionsänderung mit der Gewichtszunahme der Glasplättchen bei Hautabdruck in γ/cm^2 ($\mu g/cm^2$ im Text). Eichkurve

Die Abb. wurde übernommen von SCHAEFER und KUHN-BUSSIUS (6, 7).

Da jeweils 5o % des Hautfettes durch einen Plättchenabdruck entfernt werden, erhält man durch Verdoppelung der zu den jeweiligen Transmissionsänderungen gehörenden Mengen in $\mu g/cm^2$ die tatsächliche Menge des Hautoberflächenfettes:

0	30	60	150	300	min. nach Versuchsbeginn
33,6	36	38	39	41	$\mu g/cm^2$

Dementsprechend müssen von den ermittelten Mengen der Salbengrundlagen jeweils die durch die Rückfettung auftretenden Hautfettwerte subtrahiert werden (s. auch Material und Methodik S. 36), um auf die zurückgebliebene und somit durch Bezug auf den Ausgangswert von 1 mg/cm^2 auf die tatsächlich eingedrungene Salbenmenge schließen zu können.
Wie schon erwähnt, blieb das in vorliegenden Tabellen unberücksichtigt.

Der statistische Vergleich zeigt bei 60 und 300 min. einen signifikanten Unterschied zwischen allen Grundstoffen (s. Tab. 3b S. 46).

Hier lassen sich nun die effektiven Differenzen im Verhalten der vier Salbengrundtypen unter Okklusion auf der Rückenhaut erkennen.

Penatenöl zieht am schnellsten und gründlichsten ein. Schon nach 60 min. beträgt die auf der Hautoberfläche meßbare Menge nur noch etwa 4 % der aufgetragenen. Sein Verhalten wird mit hoher Wahrscheinlichkeit damit zusammenhängen, daß es die einzige flüssige Substanz in diesen Versuchsreihen ist, denn es kann die Poren der Hornschicht schneller und leichter durchdringen als die festeren Stoffe.

Daraus ergeben sich einige Konsequenzen für die Behandlung der Haut. Soll ein Therapieerfolg so bald wie möglich einsetzen, so erscheint nach diesen Ergebnissen ein flüssiger Grundstoff am besten geeignet, ein Medikament auf dem schnellsten Wege in bzw. durch die Hornschicht zu transportieren.

Sicher tragen die Okklusionsbedingungen noch zu einer stärkeren Verflüssigung bei, was mit Wahrscheinlichkeit auch für die anderen Substanzen gilt.

Auch Eucerin fällt als gut eindringender Stoff auf. Seine nach 30 min. auf der Hautoberfläche verbliebene Menge entspricht der des Penatenöls. Anschließend bewegen sich die Meßwerte aber um 2/3 über diesem. Die Eigenschaften des Eucerins als wasserfreie, aber hydrophile Substanz sind als verantwortlich für das gute Eindringen anzusehen,

denn durch die Feuchtigkeitsaufnahme unter Okklusion erreicht es einen dem Penatenöl ähnlichen Zustand.

Demgegenüber ist Vaseline wasserabstoßend und braucht folglich längere Zeit, um in die Hornschicht einzuziehen. Nach 30 min. ist noch über die Hälfte der Ausgangsmenge auf der Haut zu finden, und auch nach 300 min. bewegen sich die Meßwerte in doppelter Höhe vom Eucerin.

Vaseline erweist sich als vorteilhafter für eine Dauerbehandlung, da sie länger auf der Hautoberfläche verweilt und somit ein in ihr enthaltenes Medikament stetig, aber langsam nach innen hin abgeben sollte.
Außerdem ist sie gut geeignet als Decksalbe, wenn keine Resorption erwünscht ist (2).

Das Verhalten vom Polyäthylenglykol wurde schon beschrieben. Während Eucerin durch eine nur geringe Wasseraufnahme in einen für das Eindringen günstigeren Zustand versetzt wird, scheint das stärker hydrophile Polyäthylenglykol in hohem Maße nicht nur die unter der Okklusionsfolie herrschende Feuchtigkeit aufzunehmen, sondern auch der Hornschicht selber Flüssigkeit zu entziehen. Dabei durchdringt es zunächst deren Lipoidbarrieren der Hornlamellen und bringt

dann durch Wasseraufnahme sich selbst und die Hautoberfläche zur Quellung. Das bedeutet zunächst einen erhöhten Widerstand für das Eindringen der Substanz.

Dieses Verhalten entspricht auch den Versuchsergebnissen von ZESCH und SCHAEFER (23). Dabei zeigte sich als weitere Folge nach anfänglicher Anhäufung des Polyäthylenglykols in der obersten Hornschicht ein plötzlicher Einbruch der Substanz in die Tiefe (zwischen 300 und 1000 min.), wohl bedingt durch die Auflösung der Lipoidmembranen um die Hornlamellen und der damit verbundenen Auflockerung der sonst relativ dichten Hornschicht.

Alle Betrachtungen wurden bisher für den Rücken unter Okklusion angestellt. Die Hautfettwerte auf der Stirn sind erheblich höher als dort und betragen z.T. bis zu 60 % Transmissionsänderung. Nach der Folienentfettung erreicht man im Allgemeinen Werte zwischen 2 und 10 % Transmissionsänderung.

Wiederum sollen zunächst die Ergebnisse ohne Berücksichtigung der Eichkurven besprochen werden.

Es ergaben sich für zwölf Patienten folgende Werte in % Transmissionsänderung (s. auch Tab. 3a im Anhang):

Tab. 1o

	0	30	60	150	300 min.
Vaseline	>90	80,69	80,65	79,2	73,81
Eucerin	>90	76,76	77,91	75,5	74,5
Polyäthylenglykol	>90	71,35	69,75	64,91	65,45
Penatenöl	>90	81,95	82,04	78,32	76,6

Bei Betrachtung der Kurven (s. Abb. 8a) fällt sofort der Unterschied zum Rücken auf: alle vier Salbengrundlagen dringen in den ersten 30 min. mehr oder weniger schnell in die Haut ein, zeigen anschließend aber nur noch eine sehr geringe Änderung der auf der Oberfläche verbliebenen Fettmenge.

Penatenöl scheint hiernach die am schlechtesten, Polyäthylenglykol die am besten einziehende Substanz zu sein, während sich Vaseline und Eucerin dazwischen bewegen.

Die statistische Berechnung (s. Tab. 6b S. 53) ergibt bei 60 min. einen signifikanten Unterschied zwischen Polyäthylenglykol und Eucerin sowie zwischen Vaseline und Eucerin.

Bei 300 min. besteht nur noch ein signifikanter Unterschied zwischen Polyäthylenglykol und den anderen Grundlagen, nicht mehr zwischen letzteren untereinander.

Entsprechend dem Vorgehen bei den Rückenversuchen werden hier mit Hilfe der Eichkurven folgende Mengenwerte des jeweiligen Hautoberflächenfettes in $\mu g/cm^2$ ermittelt (s. auch Tab. 3b im Anhang):

Tab. 11	30	60	150	300 min.
Vaseline	1181,68	1175,0	1143,36	1032,0
Eucerin	1136,0	1161,68	1110,0	1091,0
Polyäthylenglykol	1852,0	1811,68	1685,68	1699,32
Penatenöl	1201,0	1203,0	1058,0	994,0

Es fällt auf, daß bei allen Substanzen zu jedem Zeitpunkt die auf der Hautoberfläche befindliche Fettmenge z.T. erheblich über der ursprünglich aufgetragenen Salbenmenge von 1 mg/cm^2 liegt.
Das entspricht ganz den vorgegebenen Bedingungen auf der Stirnhaut:
nach Entfetten setzt hier die endogene Talgexkretion rasch wieder ein, was einem Externum das Eindringen stark erschwert.

Entsprechend zeigen die ersten Messungen nach 30 min. den angestiegenen Hautoberflächenfettspiegel, der verursacht wird durch die rasche Entleerung der follikulär gespeicherten Talgvorräte, die auf der Stirn kaum erschöpfbar sind (5). Die Salbengrundlage ist zu einem kleinen Teil in die Hornschicht eingedrungen, der weitaus größere Teil wird anscheinend zurückgehalten bzw. wieder mit hinausgeschoben.

Auch eine flüssige Substanz wie Penatenöl scheint nicht anders zu reagieren. Im weiteren Verlauf fallen die Fettwerte geringfügig ab, was aber nicht unbedingt ein Beweis für ein nun erfolgendes Eindringen der Substanzen ist.

Das Verhalten des Polyäthylenglykols entspricht auf der Stirn dem der anderen Salbengrundlagen.
Zwar liegen bei ihm die jeweils gemessenen Oberflächenfettwerte von Anfang an weit über denen der anderen Substanzen, das ist aber ganz auf seine Eigenschaften als stark hydrophiler Stoff zurückzuführen, der in diesem Sinne die Lichtdurchlässigkeit der Glasklötzchen erhöht. Daher erhält man den signifikanten Unterschied zwischen Polyäthylenglykol und Penatenöl nach 60 min., zwischen Polyäthylenglykol und Eucerin nach 300 min., während bei den drei übrigen Substanzen untereinander zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Differenz zu ermitteln ist (s. Tab. 7b S. 56).

Im Gegensatz zu den Versuchen auf dem Rücken können hier keine quantitativen Aussagen über die eingedrungenen Salbenmengen gemacht werden.
Die Meßmethodik gestattet nicht die Differenzierung zwischen endogenem und exogenem Fett. Auch hier ist es bei vorliegender Versuchsanordnung nicht möglich, die Externa zu markieren und so deren Weg trotz stattfindender Vermischung mit dem Hautfett zu verfolgen.

Ein Vergleich zwischen den Mengenwerten der Salbengrundlagen und der Hautfettregeneration, wie er für die Rückenversuche durchführbar ist, läßt hier demzufolge keine aussagekräftigen Ergebnisse zu.

Die Rückfettung ergibt folgende Werte in $\mu g/cm^2$ Hautfett:

Zeit nach Entfetten	0	30	60	150	300 min.
$\mu g/cm^2$	39,8	51,70	61,33	81,02	107,75

Die entsprechenden Subtraktionen obiger Werte von den jeweiligen Salbenmengen zeigen dennoch bei allen Substanzen zu jedem Zeitpunkt (außer bei Penatenöl nach 300 min.) einen über 1000 $\mu g/cm^2$, d.h. über der aufgetragenen Menge liegenden Oberflächenfettgehalt.

Daraus muß man schließen, daß bei stärkerer Durchmischung von endogenem und exogenem Fett ein Vergleich zwischen beiden nicht statthaft ist. Die Eichkurven für die Salbengrundlagen mit Hilfe der Schablone einerseits, für die Hautfettwerte andererseits verlieren hier ihre Gültigkeit.

Da es bisher noch nicht möglich ist, die pro Klötzchenabdruck gewonnenen Fettwerte nach exogener und endogener Herkunft zu unterteilen, läßt sich keine entsprechende repräsentative Eichkurve aufstellen, mit Hilfe derer man das Verhalten der Salbengrundlagen verfolgen könnte.

Somit ergibt sich als Endergebnis der Versuche auf der Stirn, einem naturgemäß fettreichen Gebiet, ohne Okklusion nur folgende Aussage:

alle vier Substanzen dringen annähernd gleichermaßen schlecht in die Hornschicht ein.
Dabei muß berücksichtigt werden, daß für die ersten 30 min. keine Meßergebnisse vorliegen. Unter Umständen hätten diese ein anfänglich doch vorhandenes relativ besseres Eindringen ergeben.

Zur Beantwortung der Frage, wie tief die Substanzen in die Haut einzudringen vermögen, diente ein weiterer Versuch, dessen Prinzip es war, durch Tesafilmabrisse die obersten

Schichten der Hornhaut zu entfernen und nach jeweiligem "Strippen" mit den Glasplättchen einen Abdruck zu gewinnen. Hierfür war aus technischen und physiologischen Gründen die Stirn weniger geeignet als der Rücken, wobei wieder Okklusionsbedingungen benutzt wurden.

Die Untersuchungen erfolgten mit Eucerin, der auf dem Rücken am besten eindringenden, nicht flüssigen Salbengrundlage. 2 1/2 Stunden nach Auftragen der Substanz wurde die Okklusion geöffnet, ein Abdruck gewonnen und entsprechend einer nach jeweiligem Tesafilmabriß.

Die Ergebnisse ohne Berücksichtigung der Eichkurve von Eucerin zeigen folgende werte in % Transmissionsänderung:

0	1	2	3	4	5	maliger Abriß
4,18	1,74	1,63	1,84	2,65	3,02	% Transmissions-änderung

Entsprechend die Resultate nach Übertragen in $\mu g/cm^2$:

0	1	2	3	4	5	maliger Abriß
54,33	39,67	38,32	40,0	45,32	48,0	$\mu g/cm^2$

Der nach den ersten beiden Tesafilmabrissen zu beobachtende Mengenabfall des Eucerins war theoretisch zu erwarten, nicht jedoch der bei weiterem Abriß erfolgte erneute Anstieg (s. Tab. 4a, 5a - S. 47 - 50). Der statistische Vergleich

bei Transmissions- und Mengenwerten zwischen jeweils kein- und ein-, bzw. zweimaligem Tesafilmabriß ergibt einen signifikanten Unterschied, ebenso beim Vergleich zwischen zwei- und fünfmaligem Abriß (s. Tab. 4b, 5b - S. 48, 5o), so daß man annehmen kann, daß der Anstieg der Salbenmenge in tieferen Lagen nicht zufällig erfolgte.

Betrachtet man die Struktur der Epidermis, so scheint dieses Verhalten erklärlich.
Die Hornschicht als Abschluß gegen die Außenwelt besteht aus der oberflächlichen lockeren Lage, dem Stratum disjunctum (nach SPIER (24), und der darunter liegenden, mit der Haut fester verbundenen Schicht, dem Stratum conjunctum. Hier liegen die aus der germinativen Schicht stammenden Hornlamellen noch in einem engeren Verband, der sich nach oben hin immer mehr auflöst und somit die größeren Zwischenräume zwischen den Hornschüppchen entstehen läßt.

Folglich dringt das Eucerin zunächst relativ gut und schnell in das Stratum disjunctum ein, erfährt dann aber eine Ansammlung vor der als Barriere wirkenden festeren Schicht des Stratum conjunctum. Vor diesem entwickelt sich anscheinend ein Reservoir der Salbengrundlage, aus dem sie z.B. ein in ihr enthaltenes Medikament nach und nach freigeben kann. Ähnliche Ergebnisse haben ZESCH et al. (25) in Versuchen über die Barriere- und Reservoirfunktion der einzelnen Hornschichtlagen ermittelt.

Ein zehnmaliges "Strippen" bei vier Patienten zeigt, daß die meßbare Salbenmenge in tieferen Lagen wieder geringer wird (s. Tab. 4a, 5a - S. 47-50). Dieses Verhalten liegt ganz im Sinne der Therapie: nicht der Salbengrundstoff, sondern das in ihm enthaltene Medikament soll an seinen Wirkungsort gelangen.

Die Konsequenzen, die sich insgesamt aus allen vorausgegangenen Überlegungen folgern lassen, sollen hier noch einmal zusammengefaßt werden, und zwar unter besonderer Berücksichtigung einer optimalen externen Therapie. Hierbei ist es notwendig, entsprechend der jeweils völlig unterschiedlichen Ausgangssituation, von vornherein in einen trockenen und einen fettreichen Hauttyp zu unterteilen. Der Vergleich findet unter folgenden Gesichtspunkten statt:

1. Wahl der Trägersubstanz
2. Applikationstechnik
3. Menge, die am sinnvollsten angewandt werden soll

a) Trockene Haut

Obwohl diese schon relativ günstige Voraussetzungen für das Eindringen fetthaltiger Substanzen bietet, würde eine zusätzliche entfettende Vorbehandlung der Haut den Erfolg fördern. Denn nach Entfernung des vorhandenen Oberflächenfettes könnte ein Externum noch schneller und gründlicher in die Hornschicht eindringen, da deren Zwischenräume zunächst weitgehend fettfrei wären. Da es sich im Bereich der Dermatologie und auch der Kosmetik meist um eine geschädigte, bzw. sehr empfindliche Haut handelt, ist dieses Verfahren wohl selten möglich.

Nur fettartige Trägersubstanzen haben eine genügende Affinität zur Hautoberfläche, besonders wenn sie in gewissem Maße die Fähigkeit zur Wasseraufnahme besitzen. Hierbei kommt es zu einer teilweisen Verflüssigung, wie z.B. bei Eucerin, die das Eindringen fördert, ebenso möglicherweise die Freigabe eines Medikamentes.

Noch sinnvoller könnte die Wahl eines flüssigen Stoffes sein, wie die Ergebnisse der Versuche mit Penatenöl zeigen, das am besten in trockene Haut gelangt.

Eine zusätzliche, den Prozeß beschleunigende Wirkung ist durch das Schaffen von Okklusionsbedingungen zu erwarten. Die in der feuchten Kammer erfolgende Temperaturerhöhung verursacht eine relativ stärkere Verflüssigung der Substanz sowie eine Auflockerung der Hornschicht, was wiederum ein besseres Eindringen zur Folge hat. Das läßt sich mit den Versuchen auf dem Rücken beweisen, wobei nach 300 min. für Penatenöl und Eucerin, aber auch für Vaseline nur noch ein Bruchteil der ursprünglich aufgetragenen Mengen zu erfassen ist.

Selbst die unter Okklusion verstärkte Talgexkretion (19) kann bei trockener Haut dem Eindringen der verschiedenen Externa scheinbar keinen erheblichen Widerstand bieten.

Die aufzutragenden Mengen der galenischen Grundstoffe sind, entsprechend den vorangehenden Überlegungen, abhängig von Substanzeigenschaft und Applikationstechnik.

In Bezug auf die angewandten Stoffe werden von Penatenöl und Eucerin bei freiem Luftzutritt die kleinsten Mengen benötigt, die sich mit Hilfe geschaffener Okklusionsbedingungen noch verringern lassen. Da diese Substanzen annähernd vollständig und in relativ kurzer Zeit in die Hornschicht eindringen,

besteht die Garantie, daß auch ein in ganz geringer Menge enthaltenes Medikament schnell und fast vollständig den erwünschten Ort erreicht, bzw. wenigstens die äußere Hornschicht passiert.

Nach vorliegenden Versuchen scheint nur das Polyäthylenglykol ungeeignet zu sein als Trägersubstanz für ein Medikament, das schnell zu seinem Wirkungsort gelangen soll. Jedenfalls zeigt es innerhalb der fünfstündigen Versuchsdauer unter Okklusion keinerlei Tendenz zum Eindringen in die Hornschicht, sondern bringt aufgrund seiner stark hydrophilen Eigenschaft anscheinend nur sich selbst und wahrscheinlich auch die Hautoberfläche zur Quellung.

b) Fettreiche Haut

Wie schon erwähnt, können aufgrund der Versuchsergebnisse auf der Stirn hier nur wenige Aussagen gemacht werden. Alle vier Substanzen dringen anscheinend gleichermaßen schlecht in die Hornschicht, wobei auch das Penatenöl als flüssige Grundlage kaum ein diesbezüglich vorteilhafteres Verhalten erkennen läßt.

Über die erforderlichen Mengen der Grundstoffe bzw. der in ihnen enthaltenen Medikamente sind Hinweise nicht möglich. Bezüglich der Mengen der Grundstoffe läßt sich nur schließen, daß 1mg/cm^2 deren Eindringungsvermögen erheblich übersteigt, also nur weitaus geringere Mengen sinnvoll angewandt werden können.

Sicher müßte der galenische Grundstoff mehr Medikament enthalten, als z.B. für trockene Haut notwendig wäre. Die Menge der Trägersubstanz selbst hat keine entscheidende Bedeutung, da ohnehin anscheinend nur ein minimaler Anteil in die Hornschicht eindringt, verursacht durch die überlagerte Talgexkretion.

Wahrscheinlich wäre ein mehrmaliges Auftragen innerhalb kurzer Zeitabstände - vielleicht unterhalb von 30 min. - nach jeweiliger vorheriger und möglichst gründlicher Entfernung des noch vorhandenen Oberflächenfettes für einen eventuellen Therapieerfolg notwendig.

wie man sieht, konnten diese Ergebnisse relativ einfach mit Hilfe der von SCHAEFER und KUHN-BUSSIUS (6) entwickelten und für diese Versuche nur gering abgewandelten Methode ermittelt werden, die bereits ausführlich beschrieben wurde.

Diese Methode bietet den Vorteil, ausschließlich Oberflächenlipide zu erfassen. Ebenso ermöglicht sie die Feststellung, wieviel eines exogen aufgetragenen galenischen Grundstoffes innerhalb einer bestimmten Zeit in die Haut einzudringen vermag, bzw. auf der Hautoberfläche zurückbleibt.
Bei den anderen zur Verfügung stehenden Verfahren - Gewinnung des Materials mit Hilfe geeigneter Lösungsmittel, [CARRIÉ (26), HERRMANN und PROSE (8)]. oder mit Hilfe von Abdrucken mit besonders dazu geeignetem Material [MIESCHER und SCHÖNBERG (4), HAENSCH (27), PANTLITSCHKO und RAAB (28), BRUN und ENDERLIN (14, 29, 30), STRAUSS und POCHI (31), CUNLIFFE und SHUSTER (18)] - stammt die Hauptmenge der erhaltenen Lipide nicht von der Außenfläche, sondern aus etwas tieferen Lagen.

Die hier angewandte Methode besitzt erfahrungsgemäß einen Fehler mit dem Variationskoeffizienten von 12,8 %, der abhängig ist vom Meßverfahren, wozu Entfetten, Aufbringen der Substanz, Plättchenabdruck von 30 sek., photometrische

Methode und Reinigung der Plättchen genören. Durch sorgfältiges Arbeiten kann der methodische Fehler gering gehalten werden, und zwar durch gründliches Entfetten der Haut, möglichst konstanten Aufdruck der Glasplättchen, ihr vorsichtiges Ablösen vom Tesafilm, ohne daß man die fetthaltige Seite berührt, und genaues Messen am Photometer.
Auch das gründliche Reinigen der Plättchen nach jedem Versuch ist eine Voraussetzung.

Mögliche Ungenauigkeiten, vor allem bei den Rückenversuchen, lassen sich dennoch nicht vermeiden. So erhebt sich dort die Frage, ob und wieviel Salbe an der Okklusionsfolie, die gleich nach Auftragen der Substanz ($1 mg/cm^2$) festgeklebt wird, haften bleibt.

Weiter beobachtet man auf dem Rücken beim Ablösen der Folie für die Messungen z.T. weiße Rückstände, wohl von der Folie herrührend, auf dem Salbenrechteck, besonders dann, wenn die Substanz schon stark eingezogen ist. Die Meßwerte der Klötzchen können dadurch verfälscht und zu niedrig ausfallen. Auch ist nicht sicher, ob die aufgetragene Salbe genau auf dem betreffenden Feld begrenzt bleibt, oder ob hier eine Spreitung einsetzt, entsprechend dem Spreiteffekt des Hautfettes, besonders auf feuchter Haut (12).

Für die Stirn braucht dieser Punkt nicht in dem Maße berücksichtigt zu werden, da hier die ganze Fläche mit der Salbe bedeckt wird. Aus Spreitungsmessungen mit Fetten und Ölen von JACOBI (32) geht außerdem hervor, daß die Stirn mit ihrem hohen Talggehalt die geringsten Spreitungswerte aufweist.

Trotz der insgesamt auftretenden Meßfehler konnten mit beschriebener Methode verwertbare Ergebnisse der ersten salbenvergleichenden Versuche ermittelt werden, und zwar auch quantitativ zum Teil recht genau.
Das Verfahren ist keineswegs so aufwendig, wie JACOBI (33) in seiner Arbeit beschreibt und gewährleistet eine echte Differenzierung verschiedener fetthaltiger Substanzen, bzw. deckt nicht vorhandene Unterschiede auf. Dies ist bei JACOBIS Vorgehen nicht möglich. Er gewinnt die Hautabdrücke jeweils mit kleinen Glasscheibchen, auf denen er anschließend unter dem Mikroskop die einzeln sichtbaren Tröpfchen auszählt und entsprechend ihrer Menge die Gradeinteilung des Hautfettgehaltes vornimmt.

Man muß sich darüber im Klaren sein, daß auch bei halbquantitativer Methode eine solchermaßen vorgenommene Differenzierung nicht zu einem exakten Vergleich führen kann. Die einzelnen Substanzen besitzen jeweils verschiedene Konsistenz, neigen mehr oder weniger stark zum Konfluieren. Der nach Anzahl der Tröpfchen ermittelte Fettgrad entspräche dann nicht dem tatsächlichen Substanzgehalt der Hautoberfläche.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der quantitativen Meßmethodik von SCHAEFER und KUHN-BUSSIUS wurde das unterschiedliche Verhalten der vier Salbengrundlagen Vaselina alba, Eucerinum anhydricum, Polyäthylenglykol und Penatenöl nach Auftragen auf die Hautoberfläche ermittelt.
Dabei standen folgende Gesichtspunkte im Vordergrund:

1. Wie schnell und wie tief dringen die verschiedenen fetthaltigen Externa in die Haut ein.

2. Welchen Einfluß hat ein Vorgehen unter Okklusion auf diesen Prozeß.

Im Sinne obiger Fragestellung wurden die Versuche auf dem Rücken mit, auf der Stirn ohne Okklusion durchgeführt. Als vorrangiges Versuchsergebnis hat sich dabei der bekannte Unterschied zwischen trockenen und fettreichen Hautbezirken ergeben, die ganz verschiedene Voraussetzungen für das Eindringen galenischer Substanzen darstellen.

Im Sinne obiger Fragestellung wurden folgende weitere Resultate erzielt:

a) bei trockener Haut

ad 1) Penatenöl als flüssige und Eucerin als wasserfreie, aber hydrophile Substanz dringen am gründlichsten und schnellsten, d.h. zum Teil in weniger als 60 min., in die Hornschicht ein. Ein stark hydrophiler Stoff wie Polyäthylenglykol erfährt durch Feuchtigkeitsaufnahme eine Volumenvermehrung, die sein Eindringen erschwert.
Die drei Externa Penatenöl, Eucerin und Vaseline gelangen mit hoher Wahrscheinlichkeit bis vor das Stratum conjunctum, welches ihrem weiteren Vordringen ein Hindernis entgegensetzt.

ad 2) Durch Okklusionsbehandlung wird eine feuchte Kammer geschaffen, in der die Substanzen sich in größerem Maße verflüssigen und somit schneller in die aufgelockerte Hornschicht eindringen können.

b) fetthaltige Haut

ad 1) Sämtliche angewandten Externa gelangen innerhalb von 5 h scheinbar nur minimal in die oberflächliche Hornschicht, entsprechend der starken Überlagerung mit der endogenen Talgexkretion.

ad 2) Okklusionsbedingungen wurden hier nicht geschaffen. Möglicherweise hätten sie das Eindringen der Substanzen in noch stärkerem Maße verhindert, bedingt durch die erheblich vermehrte endogene Fettausscheidung.

Die dargestellten Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf die Behandlung der Haut mit fetthaltigen Externa zu. Für eine sinnvolle Therapie sollten die entsprechend geeigneten Trägersubstanzen gewählt werden.
Vor allem flüssige bzw. wasserfreie, aber hydrophile Stoffe gewährleisten wegen ihres raschen und gründlichen Eindringens in trockene Haut schon nach einmaligem Auftragen einen sicheren Transport des enthaltenen Medikamentes, Okklusionsbedingungen verstärken ihre Wirkung.

Fettreiche Haut erfordert wegen des dort erschwerten Eindringens wahrscheinlich ein häufiges Auftragen in kurzen Zeitabständen nach möglichst vorheriger Entfernung des noch vorhandenen Hautoberflächenfettes.

VI. ANHANG MIT TABELLEN

Tab. 1a: Schabloneversuch
Verhältnis zwischen Transmissionsänderung und Gewichtszunahme der Glasplättchen

Substanz	Transmissionsänderung %	Gewichtszunahme $\mu g/cm^2$
Vaseline	0,93	14,5
	19,35	41,6
	32,31	76,6
	53,97	146,4
	58,53	154,2
	64,57	218,7
Eucerin	3,64	6,4
	5,14	27,6
	18,38	43,2
	44,81	145,0
	57,85	188,5
	58,65	194,3
Polyäthylenglykol	3,80	16,6
	5,47	22,9
	14,15	92,2
	23,03	126,6
	24,72	200,0
	31,77	251,0
Penatenöl	3,38	-
	20,91	15,6
	54,24	79,2
	64,12	159,7
	79,53	269,5
	83,06	315,6

Tab. 1b: Schabloneversuch
Verhältnis zwischen Transmissionsänderung der Glasplättchen und der auf die Schablone aufgetragenen Substanzmenge

Substanz	Transmissionsänderung %	aufgetragene Menge mg/cm^2
Vaseline	0,93	0,1
	19,35	0,3
	32,31	0,5
	53,97	0,8
	58,53	1,0
	64,57	1,2
Eucerin	3,64	0,1
	5,14	0,3
	18,38	0,5
	44,81	0,8
	57,85	1,0
	58,65	1,2
Polyäthylenglykol	3,80	0,1
	5,47	0,3
	14,15	0,5
	23,03	0,8
	24,72	1,0
	31,77	1,2
Penatenöl	3,38	0,1
	20,91	0,3
	54,24	0,5
	64,12	0,8
	79,53	1,0
	83,06	1,2

Tab. 2a : Rücken, % Transmissionsänderung
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s_x)

Zeit		Rückfettung (Okklusion ohne Salbe) $\bar{x}$	s_x
nach	0 min.	1,67	1,09
	30 min.	4,5o	2,91
	60 min.	6,56	3,64
	150 min.	7,42	4,80
	300 min.	9,33	5,47

Zeit		Vaseline $\bar{x}$	s_x	Eucerin $\bar{x}$	s_x
nach	0 min.	>90,0	0,0	>90,0	0,0
	30 min.	5o,78	10,57	17,74	6,33
	60 min.	34,38	8,21	11,21	7,19
	150 min.	17,72	7,95	6,98	5,13
	300 min.	8,02	3,60	5,01	2,04

Zeit		Polyäthylenglykol $\bar{x}$	s_x	Penatenöl $\bar{x}$	s_x
nach	0 min.	>90,0	0,0	>90,0	0,0
	30 min.	41,87	9,99	40,51	11,33
	60 min.	48,47	10,63	19,49	5,61
	150 min.	63,59	8,39	13,74	2,42
	300 min.	38,34	19,79	12,64	6,61

Tab. 2b: Rücken, µg/cm² (auf der Hautoberfläche befindliche Fett- bzw. Substanzmenge)
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)

Rückfettung (Okklusion ohne Salbe)

Zeit	$\bar{x}$	s_x
nach 0 min.	33,6	(nicht berechnet, da jeweils nur die Mittelwerte der Transmissionsänderungen in µg/cm² übertragen wurden)
30 min.	36,0	
60 min.	38,0	
150 min.	39,0	
300 min.	41,0	

Zeit	Vaseline $\bar{x}$	Vaseline s_x	Eucerin $\bar{x}$	Eucerin s_x
nach 0 min.	>1440,0	0,0	>1460,0	0,0
30 min.	550,0	184,99	172,0	72,71
60 min.	307,6	96,56	111,6	70,11
150 min.	159,6	61,60	75,6	43,22
300 min.	96,4	19,55	58,8	13,21

Zeit	Polyäthylenglykol $\bar{x}$	Polyäthylenglykol s_x	Penatenöl $\bar{x}$	Penatenöl s_x
nach 0 min.	>2328,0	0,0	>1608,0	0,0
30 min.	1090,4	259,34	180,4	96,5
60 min.	1260,8	267,16	43,2	19,49
150 min.	1651,6	216,54	24,4	5,8
300 min.	998,8	512,34	24,8	18,16

Tab. 3a: Stirn, % Transmissionsänderung
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)

Zeit	Rückfettung $\bar{x}$	Rückfettung s_x
nach 0 min.	8,40	2,21
30 min.	19,01	5,76
60 min.	26,48	8,28
150 min.	38,17	11,99
300 min.	50,27	12,65

Zeit	Vaseline $\bar{x}$	Vaseline s_x	Eucerin $\bar{x}$	Eucerin s_x
nach 0 min.	90,0	0,0	90,0	0,0
30 min.	80,69	3,18	76,76	2,79
60 min.	80,65	2,11	77,91	2,43
150 min.	79,20	3,28	75,50	3,65
300 min.	73,81	12,17	74,50	6,22

Zeit	Polyäthylenglykol $\bar{x}$	Polyäthylenglykol s_x	Penatenöl $\bar{x}$	Penatenöl s_x
nach 0 min.	90,0	0,0	90,0	0,0
30 min.	71,35	2,78	81,95	4,76
60 min.	69,75	5,12	82,04	4,79
150 min.	64,91	6,47	78,32	7,49
300 min.	65,45	8,14	76,60	8,13

Tab. 3b: Stirn, µg/cm² (auf der Hautoberfläche befindliche Fett- bzw. Substanzmenge)
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)

Zeit	Rückfettung $\bar{x}$	Rückfettung s_x
nach 0 min.	39,80	2,23
30 min.	51,70	6,58
60 min.	61,33	10,77
150 min.	81,02	20,22
300 min.	1o7,75	28,69

Zeit	Vaseline $\bar{x}$	Vaseline s_x	Eucerin $\bar{x}$	Eucerin s_x
nach 0 min.	>1440,0	0,0	>1460,0	0,0
30 min.	1181,67	82,62	1136,0	62,81
60 min.	1175,0	121,48	1161,67	55,12
150 min.	1143,33	81,48	1110,0	80,91
300 min.	1032,0	272,67	1091,0	132,27

Zeit	Polyäthylenglykol $\bar{x}$	Polyäthylenglykol s_x	Penatenöl $\bar{x}$	Penatenöl s_x
nach 0 min.	>2328,0	0,0	>1608,0	0,0
30 min.	1852,0	71,9o	1201,0	2o7,87
60 min.	1811,67	131,73	12o3,0	212,48
150 min.	1685,67	166,92	1058,0	301,09
300 min.	1699,33	210,39	994,33	315,3

Tab. 4a: Wilcoxon-Text, Rücken
% Transmissionsänderung
($n_1 = 10$, $n_2 = 10$)

1. Vaseline - Polyäthylenglykol

60 min.

40,6	9	46,1	14
26,0	2	43,7	12
37,8	8	54,7	19
42,0	11	50,7	17
26,4	3	54,5	18
34,3	7	41,4	10
32,9	5,5	44,6	13
30,9	4	71,4	20
23,4	1	46,9	15
49,5	16	32,9	5,5
T_1 =	66,5	T_2 =	143,5

$2\alpha < 1$ %

300 min.

13,80	12	50,33	17
5,13	4	34,75	14
6,30	5	40,0	15
3,68	3	55,0	19
12,25	10	54,17	18
9,08	8	13,20	11
8,88	7	62,75	20
8,73	6	22,85	13
2,57	1,5	2,57	1,5
9,78	9	47,78	16
T_1 =	65,5	T_2 =	144,5

$2\alpha < 1$ %

2. Vaseline - Penatenöl

60 min.

40,63	18	24,35	10
26,02	11	16,35	4
37,80	17	10,95	1
42,0	19	17,25	5
26,4o	12	23,0	7
34,33	16	28,63	13
32,90	15	21,90	6
30,87	14	15,13	3
23,37	8	13,68	2
49,52	2o	23,68	9
T_1 =	150	T_2 =	60

$2\alpha < 1$ %

300 min.

13,80	16	14,15	18
5,13	3	10,33	14
6,30	5	8,80	8
3,68	2	7,02	6
12,25	15	24,95	20
9,08	11	8,95	10
8,88	9	23,27	19
8,73	7	13,98	17
2,57	1	5,75	4
9,78	13	9,18	12
T_1 =	82	T_2 =	128

$2\alpha \approx 10$ %

3. Eucerin - Penatenöl

60 min.

27,15	19	24,35	18
6,0	3	16,35	12
14,28	10	10,95	8
19,73	14	17,25	13
5,96	2	23,0	16
10,05	7	28,63	20
9,53	6	21,90	15
7,57	5	15,13	11
5,70	1	13,68	9
6,08	4	23,68	17
T_1 =	71	T_2 =	139

$2\alpha < 1$ %

3,05	2,5	14,15	18
4,31	5	10,33	16
4,65	6	8,80	13
3,05	2,5	7,02	10
6,53	8	24,95	20
7,12	11	8,95	14
6,67	9	23,27	19
4,25	4	13,98	17
2,15	1	5,75	7
8,33	12	9,18	15
T_1 =	61,0	T_2 =	149

$2\alpha < 1$ %

Tab. 4b: Wilcoxon-Test, Rücken
$\mu g/cm^2$
($n_1 = 10$, $n_2 = 10$)

1. Vaseline - Polyäthylenglykol

60 min.				300 min.			
372	8	1196	15	128	11	1308	17
216	2	1088	13	80	4	904	14
336	7	1420	19	88	5	1044	15
392	9	1316	17	72	2,5	1432	19
220	3	1416	18	120	10	1408	18
296	6	1076	12	104	8,5	348	12
280	5	1160	14	100	6,5	1632	20
260	4	1852	20	100	6,5	600	13
196	1	1224	16	68	1	72	2,5
508	10	860	11	104	8,5	1240	16
T_1 =	55	T_2 =	155	T_1 =	63,5	T_2 =	146,5

$2\alpha < 1\%$ $\quad$ $2\alpha < 1\%$

2. Vaseline - Eucerin

60 min.				300 min.			
372	18	276	14	128	20	48	2,5
216	11	64	2,5	80	12,5	52	4,5
336	17	132	8	88	14	56	6
392	19	188	9	72	10	48	2,5
220	12	64	2,5	120	19	68	7,5
296	16	96	7	104	17,5	72	10
280	15	92	6	100	15,5	72	10
260	13	76	5	100	15,5	52	4,5
196	10	64	2,5	68	7,5	40	1
508	20	64	2,5	104	17,5	80	12,5
T_1 =	151	T_2 =	59,0	T_1 =	149,0	T_2 =	61,0

$2\alpha < 1\%$ $\quad$ $2\alpha < 1\%$

3. Eucerin - Penatenöl

60 min.				300 min.			
276	20	60	9	48	10,5	24	7,5
64	11,5	32	4	52	12,5	16	4,5
132	18	16	1	56	14,5	16	4,5
188	19	36	5	48	10,5	12	2
64	11,5	52	7	68	17	60	16
96	17	80	15	72	18,5	16	4,5
92	16	48	6	72	18,5	56	14,5
76	14	28	3	52	12,5	24	7,5
64	11,5	24	2	40	9	8	1
64	11,5	56	8	80	20	16	4,5
T_1 =	150,0	T_2 =	60	T_1 =	143,5	T_2 =	66,5

$2\alpha < 1\%$ $\quad$ $2\alpha < 1\%$

Tab. 5a: Wilcoxon-Test, Tesafilmabrisse
% Transmissionsänderung
($n_1 = 12$, $n_2 = 12$)

1.

0 mal		-	1 mal	
1,38	7		0,37	1
5,10	21		0,98	2
1,65	10		1,75	11
9,18	24		3,20	17
4,60	19		2,43	14
1,23	5		1,32	6
5,03	20		1,18	4
8,15	23		2,48	15
3,80	18		2,65	16
1,63	9		1,93	12
6,07	22		1,55	8
2,32	13		1,03	3
T_1 =	191		T_2 =	109

2α = 2 %

2.

0 mal		-	2 mal	
1,38	6		0,87	1
5,10	21		1,40	7
1,65	11		1,10	3
9,18	24		2,30	15
4,60	19		2,27	14
1,23	5		1,22	4
5,03	20		1,42	8
8,15	23		2,92	17
3,80	18		1,95	13
1,63	10		1,55	9
6,07	22		1,70	12
2,32	16		0,90	2
T_1 =	195		T_2 =	105

2α = 1 %

3.

2 mal		-	5 mal	
0,87	2		0,45	1
1,40	6		3,25	22
1,10	4		2,32	17
2,30	16		2,27	14,5
2,27	14,5		3,22	21
1,22	5		2,07	13
1,42	7		3,08	20
2,92	18		9,93	24
1,95	12		3,0	19
1,55	8,5		1,60	10
1,70	11		1,55	8,5
0,90	3		3,47	23
T_1 =	107,0		T_2 =	193,0

$2\alpha < 2$ %

Tab. 5b: Wilcoxon-Test, Tesafilmabrisse

$\mu g/cm^2$

($n_1 = 12$, $n_2 = 12$)

1.

0 mal		-	1 mal
36	4,5	32	1
60	21	36	4,5
40	10	40	10
88	24	48	17
56	19,5	44	14,5
36	4,5	36	4,5
56	19,5	36	4,5
80	23	44	14,5
52	18	44	14,5
40	10	40	10
64	22	40	10
44	14,5	36	4,5
T_1=	190,5	T_2=	109,5

$2\alpha < 5\ \%$

2.

0 mal		-	2 mal
36	6	32	1,5
60	21	36	6
40	11,5	36	6
88	24	44	15
56	19,5	44	15
36	6	36	6
56	19,5	36	6
80	23	48	17
52	18	40	11,5
40	11,5	36	6
64	22	40	11,5
44	15	32	1,5
T_1=	197,0	T_2=	103,0

$2\alpha < 1\ \%$

3.

2 mal		-	5 mal
32	2	32	2
36	6	48	20,5
36	6	44	15,5
44	15,5	44	15,5
44	15,5	48	20,5
36	6	40	11
36	6	48	20,5
48	20,5	96	24
40	11	48	20,5
36	6	40	11
40	11	40	11
32	2	48	20,5
T_1=	107,5	T_2=	192,5

$2\alpha < 2\ \%$

Tab. 6a: Wilcoxon-Test, Stirn

% Transmissionsänderung

($n_1 = 12$, $n_2 = 12$)

I. 60 min.

1. Polyäthylenglykol - Eucerin

68,05	5	72,80	10
64,55	2	80,93	23
80,50	22	82,25	24
73,87	11	79,08	21
62,45	1	77,80	17
70,47	8	78,52	18
65,90	4	78,70	20
65,87	3	76,82	15
68,22	6	78,63	19
69,05	7	75,85	13
75,30	12	77,10	16
72,75	9	76,48	14
T_1 =	90	T_2=	210

$2\alpha < 1$ %

2. Vaseline - Eucerin

83,75	23	72,80	1
79,80	16	80,93	19
80,23	17	82,25	21
80,80	18	79,08	13
78,60	9,5	77,80	6
78,30	7	78,52	8
83,20	22	78,70	12
78,60	9,5	76,82	4
79,48	15	78,63	11
79,12	14	75,85	2
84,35	24	77,10	5
81,53	20	76,48	3
T_1=	195,0	T_2=	105

$2\alpha = 1$ %

3. Vaseline - Penatenöl

83,75	18	80,90	13
79,80	8	84,20	20
80,23	11	79,98	9
80,80	12	88,73	24
78,60	4,5	88,50	23
78,30	3	81,68	16
83,20	17	72,80	1
78,60	4,5	75,75	2
79,48	7	80,17	10
79,12	6	84,10	19
84,35	21	80,95	14
81,53	15	86,72	22
T_1=	127,0	T_2=	173

$2\alpha > 10$ %

Tab. 6a: Fortsetzung

„II. 300 min.

1. Vaseline - Polyäthylenglykol

86,18	24	75,0	15
46,47	1	54,57	4
85,17	23	69,38	12
81,25	21	68,37	10
68,78	11	50,98	2
59,22	5	54,18	3
81,0	19	65,88	8
62,25	6	64,10	7
80,27	20	66,63	9
81,43	22	70,58	14
75,83	16	76,0	17
77,90	18	69,72	13
T_1=	186	T_2=	114

$2\alpha < 5\ \%$

2. Eucerin - Penatenöl

68,47	4,5	82,33	20
60,42	1	65,55	3
82,75	21	84,13	22
74,20	11	86,78	23
74,88	13	81,82	19
74,70	12	64,92	2
80,45	17	68,47	4,5
80,98	18	69,65	6
72,81	10	77,27	14
72,50	8	78,22	15
80,10	16	72,70	9
71,73	7	87,33	24
T_1=	138,5	T_2=	161,5

$2\alpha > 10\ \%$

3. Eucerin - Vaseline

68,47	5	86,18	24
60,42	3	46,47	1
82,75	22	85,17	23
74,20	10	81,25	20
74,88	12	68,78	6
74,70	11	59,22	2
80,45	17	81,0	19
80,98	18	62,25	4
72,81	9	80,27	16
72,50	8	81,43	21
80,10	15	75,83	13
71,73	7	77,90	14
T_1=	137	T_2=	163

$2\alpha > 10\ \%$

Tab. 6b: Wilcoxon-Test, Stirn

$\mu g/cm^2$

($n_1 = 12$, $n_2 = 12$)

I. 60 min.

1. Polyäthylenglykol - Penatenöl

1768	17	1144	5,5
1676	14	1288	9
2088	24	1100	3
1916	22	1516	12
1624	13	1512	11
1832	20	1172	7
1716	16	824	1
1712	15	932	2
1772	18	1108	4
1792	19	1280	8
1956	23	1144	5,5
1888	21	1416	10
	$T_1 = 222$		$T_2 = 78,0$

$2\alpha < 1\ \%$

2. Vaseline - Penatenöl

1272	17	1144	10,5
1160	13	1288	20
1168	14	1100	4
1108	5,5	1516	23
1128	8	1512	22
1120	7	1172	15
1248	16	824	2
1528	24	932	3
1148	12	1108	5,5
1140	9	1280	19
1276	18	1144	10,5
804	1	1416	21
	$T_1 = 144,5$		$T_2 = 155,5$

$2\alpha > 10\ \%$

3. Eucerin - Penatenöl

1052	3	1144	10,5
1232	18	1288	21
1264	19	1100	4
1184	17	1516	24
1160	12	1512	23
1176	14,5	1172	13
1180	16	824	1
1136	8	932	2
1176	14,5	1108	5
1112	6	1280	20
1140	9	1144	10,5
1128	7	1416	22
	$T_1 = 144,0$		$T_2 = 156,0$

$2\alpha > 10\ \%$

Tab. 6b: Fortsetzung

II, 300 min.

1. Eucerin - Polyäthylenglykol

960	2	1948	23
804	1	1416	15
1276	12	1800	20
1080	6	1776	19
1092	8	1328	13
1088	7	1408	14
1220	10	1712	17
1232	11	1664	16
1056	5	1728	18
1044	4	1832	22
1212	9	1972	24
1028	3	1808	21
T_1 =	78	T_2=	222

$2\alpha < 1$ %

2. Eucerin - Penatenöl

960	7	1204	17
804	5	592	2
1276	21	1280	22
1080	13	1424	23
1092	15	1188	16
1088	14	576	1
1220	19	676	3
1232	20	716	4
1056	12	988	8
1044	11	1028	9,5
1212	18	820	6
1028	9,5	1440	24
T_1=	164,5	T_2=	135,5

$2\alpha > 10$ %

3.

Vaseline - Eucerin

1324	23	960	6
460	1	804	4
1332	24	1276	22
1196	17	1080	11
896	5	1092	13
692	2	1088	12
1188	16	1220	20
756	3	1232	21
1168	15	1056	9
1200	18	1212	19
1060	10	1044	8
1112	14	1028	7
T_1=	148	T_2=	152

$2\alpha > 10$ %

Tab. 7: Schabloneversuch

Beziehung zwischen aufgetragener und nach Abdruck auf den Plättchen haftender Substanzmenge

Substanz	aufgetragene Menge ($\mu g/cm^2$ Schablone)	Gewichtszunahme der Plättchen ($\mu g/cm^2$)	% abgenommene zu aufgetragener Substanz ($\bar{x}$=Mittelwert)
Vaseline	100	14,5	14,5
	300	41,6	13,9
	500	76,6	15,3
	800	146,4	18,3
	1000	154,2	15,4
	1200	218,7	18,2
			$\bar{x}$ = 15,9
Eucerin	100	6,3	6,3
	300	27,6	9,2
	500	43,2	8,6
	800	145,0	18,1
	1000	188,5	18,9
	1200	194,3	16,2
			$\bar{x}$ = 12,9
Polyäthylen-glykol	100	16,6	16,6
	300	22,9	7,6
	500	92,2	18,4
	800	126,6	15,8
	1000	200,0	20,0
	1200	251,0	20,9
			$\bar{x}$ = 16,6
Penatenöl	100	-	-
	300	15,6	5,2
	500	79,2	15,8
	800	159,7	20,0
	1000	269,5	27,0
	1200	315,6	26,3
			$\bar{x}$ = 18,9

VII. LITERATURANGABEN

1. STÜTTGEN, G.: Die normale und pathologische Physiologie der Haut. Fischer, Stuttgart 1965

2. STÜTTGEN, G., H. SCHAEFER: Funktionelle Dermatologie. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1974

3. HERRMANN, F., H. IPPEN, H. SCHAEFER, G. STÜTTGEN: Biochemie der Haut. Georg Thieme, Stuttgart 1973

4. MIESCHER, G., A. SCHOENBERG: Untersuchungen über die Funktion der Talgdrüsen. Bull. Schweiz. Akad. Mediz. Wissensch.1 (1944) 101

5. KLIGMAN, A.M., W.B. SHELLEY: An investigation of the biology of the human sebaceous gland. J. invest. Derm. 30 (1958) 99

6. SCHAEFER, H., H. KUHN-BUSSIUS: Methodik zur quantitativen Bestimmung der menschlichen Talgsekretion. Arch. klin. exp. Derm. 238 (1970) 429

7. SCHAEFER, H.: The quantitative differentiation of sebum excretion using physical methods. J. Soc. Cosm. Chem. 24 (1973) 331

8. HERRMANN, F., P.H. PROSE:
Studies on the ether soluble substances on human skin.
I. Quantity and replacement sum.
J. invest. Derm. 16 (1951) 217

9. GREENE, R.S., D.T. DOWNING, P.E. POCHI, J.S. STRAUSS:
Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid.
J. invest. Derm. 54 (1970) 240

10. EMANUEL, S.:
Mechanism of sebum secretion.
Acta Derm. Ven. 19 (1938) 1

11. ZEHENDER, F., M. DÜNNER:
Untersuchungen über die Methoden zur Messung der menschlichen Hauttalgsekretion.
Dermatologica 93 (1946) 355

12. JONES, K.K., M.C. SPENCER, S.A. SANCHEZ:
The estimation of the rate of secretion of sebum in man.
J. invest. Derm. 17 (1951) 213

13. HODGSON-JONES, J.S., RMB. MACKENNA, V.R. WHEATLY:
The surface skin fat in seborrhoeic dermatitis.
Brit. J. Derm. 65 (1953) 246

14. ENDERLIN, K., R. BRUN, A. LINDER:
Nouvelles expériences sur la sécrétion sebacée.
Dermatologica (Basel) 108 (1954) 235

15. SCHAEFER, H. M. SPANNAGEL, E.-M. BORSDORFF:
Eine Schnellmethodik zur Messung der Talgausscheidung an der Haut.
in Remedia Dermatologica Externa.
Acta Facultatis Medical Universitatis Brunensis 41 (1971) 11

16. Deutsches Arzneibuch, 7. Auflage
Gobi-Verlag, Frankfurt 1968

17. KENTSCH, V.: Dissertation in Vorbereitung.

18. CUNLIFFE, W.J., S. SHUSTER:
The rate of sebum excretion in man.
Brit. J. Derm. 81 (1969) 697

19. CUNLIFFE, W.J., J.L. BURTON, S. SHUSTER: The effect of local temperature on the sebum excretion rate.
Brit. J. Derm. 83 (1970) 650

20. BUTCHER, E.O., A. COONIN:
The physical properties of human sebum.
J. invest. Derm. 12 (1949) 249

21. EMANUEL, S.: Quantitative determinations of the sebaceous glands' function, with particular mention of the method employed.
Acta Derm. Ven. 17 (1936) 444

22. SULZBERGER, M.B.: The clinical significance of certain disturbances in sweating.
Dermatologica 112 (1956) 161

23. ZESCH, A., H.SCHAEFER:
Penetration kinetics of four drugs in the human skin.
Acta Derm. Ven. (Stockholm) 54 (1974) 91

24. SPIER, H.W., G. PASCHER:
Physiologie der Hautoberfläche.
Aktuelle Probleme der Dermatologie.
Bd. 1 Karger, Basel 1959

25. ZESCH, A., H. SCHAEFER, W. HOFFMANN:
Barriere- und Reservoirfunktion der einzelnen Hornschichtlagen der menschlichen Haut für lokal aufgetragene Arzneimittel.
Arch. Derm. Forsch. 246 (1973) 103

26. CARRIÉ, C.: Untersuchungen über die Lipoide der Hautoberfläche.
Arch. f. Derm. u. Syph. 188 (1949) 241

27. HAENSCH, R.: Methodischer Beitrag zur Bestimmung der Hautlipoide.
Arch. klin. exp. Derm. 210 (1960) 116

28. PANTLITSCHKO, M., W. RAAB:
Zur quantitativen Bestimmung der Talgsekretion der Haut.
Angabe einer neuen Methodik.
Z. Haut- u. Geschl. Krkh. 28 (1960) 242

29. BRUN, R., K. ENDERLIN, E. KULL:
A propos de sebum test.
Dermatologica (Basel) 106 (1953) 165

30. BRUN, R.: Recherches sur la sécrétion sudorale et la sécrétion sebacée. Méthodes et expériences.
Arch. Sci. phys. nat. 7 (1954) 243

31. STRAUSS, J.S., P.E. POCHI:
The quantitative gravimetric determination of sebum production.
J. invest. Derm. 36 (1961) 293

32. JACOBI, O.: Benetzen, Spreiten und Kriechen von Fetten und Ölen an der Haut.
Berufsdermatosen 6 (1958) 241

33. JACOBI, O.: Methodische Prüfung von in Hautschutz- und Hautpflegemitteln einsetzbaren Öl- und Fettstoffen auf ihr Eindringvermögen in das Stratum corneum.
Berufsdermatosen 19 (1971) 207

Herrn Prof. Dr. med. G. Stüttgen danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Möglichkeit einer ungehinderten Arbeit auf seinen Stationen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. H. Schaefer, der jederzeit zu Rat und Hilfe bereit war.

Auch Frau I. Bauer möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft beim Erlernen der Methodik herzlich danken.

VIII. LEBENSLAUF

Am 1.3.1948 wurde ich, Christiane Schwab, als dritte Tochter des Josef Schwab und seiner Ehefrau Veronika, geb. Reuter, in Berlin geboren.

Von 1954 bis 1960 besuchte ich die 3. Grundschule zu Berlin-Reinickendorf, anschließend bis November 1965 die Bertha-von-Suttner-Schule, neusprachliches Gymnasium. Von dort wechselte ich auf die Salvator-Schule, Berlin-Waidmannslust, wo ich am 10.2.1967 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 67/68 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der FU - Berlin.

Dort bestand ich am 1.4.1970 die ärztliche Vorprüfung und am 11.2.1974 die ärztliche Prüfung.

Vom 1.5. bis 31.8.1974 absolvierte ich meine erste Medizinalassistentenzeit auf der Chirurgischen Abteilung im Krankenhaus Horb/Neckar.

B. Ladewig-Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98